

Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen

Effekte einer multimodalen Gewichtsmanagement-
Intervention – das LQ-bip-Programm

Abhandlung zur Erlangung der Doktorwürde der
Philosophischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von Kornelia Gillhoff
von Deutschland

Angenommen im Herbstsemester 2008 auf Antrag von Frau
Prof. Dr. Ulrike Ehlert und Herrn PD Dr. Jens Gaab

Zürich, 2009

Abstract

Hintergrund

Patienten mit bipolaren Störungen sind auf eine Phasenprophylaxe mit Psychopharmaka angewiesen, welche das Risiko einer Gewichtszunahme bergen. Die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, eines Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre und andere schwerer Erkrankungen können die Folge sein, aber auch eine herabgesetzte Adhärenz mit einem erhöhten Rückfallrisiko in die bipolare Symptomatik. Die vorliegende Arbeit stellt die randomisiert-kontrollierte Evaluation eines multimodalen Interventionsprogramms zur Beeinflussung des Gewichts bei pharmakologisch behandelten bipolaren Patienten vor.

Methode

50 pharmakologisch behandelte Patienten mit bipolaren Störungen wurden randomisiert und nahmen über 5 Monate an dem Programm «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen» (LQ-bip-Programm, n=26) oder einer Kontrollgruppe (n=24) teil. Gewicht, Body Mass Index (BMI), metabolische Veränderungen und die körperliche Aktivität wurden als Baseline, nach 5 und 11 Monaten bestimmt.

Ergebnisse

47 (94 %) Patienten nahmen bis zum Ende der Studie teil. In der Interventionsgruppe zeigte der BMI eine signifikante Abnahme über die Zeit von 0.3 kg/m^2 (95 % CI $-0.7-0.06$), in der Kontrollgruppe einen Zuwachs von 0.5 kg/m^2 (95 % CI $0.01-0.8$), die mittleren Differenzen der Veränderungswerte unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen, mit anhaltenden BMI-Unterschieden nach 5 und 11 Monaten. Der Effekt fand sich nur bei den Frauen der Stichprobe. Bezüglich der selbstberichteten körperlichen Aktivität zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Zeit \times Interaktion) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ($F(2/47)=3.19$, $p=0.05$).

Folgerung

Mit der vorgestellten multimodalen Lifestyle-Intervention für Patienten mit bipolaren Störungen lässt sich eine signifikante Reduktion des BMIs erreichen, welche über 6 Monate Follow up erhalten bleibt.

Danksagung

Sehr viele Menschen haben mich während des Projektes «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – LQ-bip» unterstützt, so dass meine eigene Lebensqualität erhalten blieb. Für die persönliche und emotionale Unterstützung, die fachlichen Anregungen sowie für die praktische Hilfe möchte ich mich ganz herzlich bedanken, auch bei den im Folgenden nicht genannten Personen.

Mein ganz besonderer Dank gilt den *Teilnehmern der LQ-bip-Studie*, welche die umfangreichen Untersuchungen auf sich nahmen und uns so einen Einblick in das Leben mit bipolaren Störungen ermöglichten. Ohne ihr Engagement wäre praxisnahe Forschung nicht möglich!

Frau Prof. Ulrike Ehlert bot mir die Möglichkeit, an ihrem Lehrstuhl dieses praxisorientierte, externe Projekt zu evaluieren. Neben der wissenschaftlichen Begleitung, dem Interesse und der Offenheit gegenüber dem Projekt möchte ich mich ganz besonders für das Verständnis bedanken, das sie meiner Situation als klinisch tätiger Psychotherapeutin, Mutter und «Wissenschaftlerin» entgegen gebracht hat.

Ohne das Engagement, mit welchem *Herr Prof. Waldemar Greil* als Ärztlicher Direktor der psychiatrischen Privatklinik «Sanatorium Kilchberg» das «LQ-bip Projekt» ins Leben gerufen, vorangetrieben und gefördert hat, wäre die Umsetzung eines Forschungsprojektes diesen Umfangs in einer Versorgungsklinik nicht möglich gewesen – vielen Dank.

Herr PD Dr. Jens Gaab hat nicht nur den Aufbau des LQ-bip Projektes wissenschaftlich unterstützt, sondern auch meine wissenschaftliche Arbeit kontinuierlich begleitete. Vielen Dank für die grosse fachliche Unterstützung, die engagierte Betreuung und für die Einstellung, dass in den Jahren des «LQ-bip-Projektes» auch andere «Lebensprojekte» wichtig sein konnten.

Für die Rekrutierung, Probandenbetreuung, Datenerhebung und -eingabe und vieles mehr, danke ich den mitwirkenden Studenten *Susann Aepli, Claudia Toccoli, Olga Schmidhauser, Raphael Kurzawa, Nicole Franke, Romiglia Eckert, Simone Dörfler, Josua Binzegger* und *Anna Knörr*. Am Gelingen der Studie, z.B. an der niedrigen Drop out-Rate, waren *Luljeta Emini* und *Caroline Maroni* mit ihrem unermüdlichen, flexiblen und feinfühligem Einsätzen massgeblich beteiligt – es hat grossen Spass gemacht, mit Euch zusammen zu arbeiten!

Bei den Mitarbeitern des Sanatoriums, welche die Untersuchungen durchführten bzw. die Auswirkungen auf den Klinikalltag tolerierten und so die Durchführung ermöglichten, möchte ich mich herzlich bedanken. Stellvertretend genannt seien: *Sonja Doswald, Sarah Krauer, Sandra*

Fretz, Karla Lagler und Alexandra König, die Mitarbeiterinnen der Rezeption, meine Teamkollegen und *Trudy Doppmann*.

Für die Durchführung des Programms möchte ich mich bei *Joachim Tholuck* (Arzt), *Silvia Walz* (Ernährungsberaterin) und *Yvonne Roth* (Leitung Trainer Fitnessstudio) und für die gute Zusammenarbeit mit der Migros Genossenschaft bei *Corinne Arman* bedanken.

Persönlich möchte ich meinen Freunden und meiner Familie für die vielfältige Unterstützung danken, besonders *Nikola, Elisabeth* und *Frauke*. Bei *Lina* und *Elias* möchte ich mich dafür entschuldigen, dass ich so viel «Familienzeit» am Schreibtisch verbracht habe. Am meisten danke ich Dir, *Christoph*, für alles, was Du für mich tust.

Einleitung

Menschen mit bipolaren Störungen haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, Übergewicht oder eine Adipositas zu entwickeln. In der Literatur werden Prävalenzen bis zu 74 % für diese Patientengruppe beschrieben. Mit zunehmendem Gewicht steigt die Wahrscheinlichkeit schwerer somatischer Folgeerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen. Besonders wenn weitere Faktoren hinzukommen, die unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefasst werden (wie erhöhter Blutdruck, erhöhter Blutzucker und veränderte Blutfette), ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöht.

Die Gewichtszunahme kann als multifaktorieller Prozess angesehen werden, mit einer Interaktion aus psychologischen, soziodemographischen, biologischen und Verhaltensfaktoren. Ein Faktor ist in der gewichtssteigernden Nebenwirkung einiger Medikamente zu sehen. Bipolare Patienten sind jedoch auf eine Phasenprophylaxe mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten angewiesen. Sie stecken damit in einem Dilemma, das manche dadurch lösen, dass sie die Medikamente selten oder gar nicht mehr einnehmen, was wiederum das Rückfallrisiko in die bipolare Symptomatik stark erhöht.

Seit einigen Jahren wird vermehrt versucht, eine Gewichtszunahme bei psychiatrischen Patienten zu reduzieren oder zu Beginn einer Medikamenteneinnahme zu verhindern – inzwischen liegen erste randomisiert-kontrollierte Evaluationsstudien vor. Die Interventionen wurden meist mit Patienten aus dem schizophrenen Spektrum evaluiert, teilweise war die Programmteilnahme an die Einnahme eines bestimmten Wirkstoffes gebunden.

Die vorliegende Arbeit stellt die randomisiert-kontrollierte Evaluation einer Lifestyle-Intervention zur Beeinflussung des Gewichts bei psychopharmakologisch behandelten, bipolaren Patienten vor. Das Programm «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen-LQ-bip» ist störungsspezifisch konzipiert. Es kann in die ambulante Versorgungspraxis integriert werden, die Evaluation wurde unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt.

Die Vorgehensweise und Ergebnisse der Evaluation werden in dieser Arbeit mit anderen Gewichtsregulationsprogrammen verglichen (vor allem mit randomisiert-kontrolliert durchgeführten). Aufgrund grosser Unterschiede bezüglich der Patientenpopulationen, der methodischen Parameter und der Interventionen ist eine Vergleichbarkeit mit der Stichprobe der bipolaren Patienten nur bedingt gegeben. Weiterer Forschungsbedarf besteht, um erfolgreiche Gewichtsregulationsprogramme für unterschiedliche Patientenpopulationen zu entwickeln.

Inhaltsverzeichnis

1. Theoretischer Hintergrund	1
1.1. Die bipolaren Störungen	1
1.1.1. Diagnosen, Epidemiologie, Verlauf und Komorbidität	1
1.1.1.1. Phänomenologie, Diagnosen und «Temperamente»	2
1.1.1.2. Epidemiologie	6
1.1.1.3. Verlauf der bipolaren Störungen	7
1.1.1.4. Komorbidität und allgemeine Lebensqualität bei bipolaren Störungen	8
1.1.2. Ätiologie	9
1.1.2.1. Genetische Faktoren	10
1.1.2.2. Biologische Faktoren	11
1.1.2.3. Stress und kritische Lebensereignisse	11
1.1.2.4. Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodelle	11
1.1.3. Psychopharmakotherapie bei bipolaren Störungen	12
1.1.3.1. Psychopharmakologische Behandlungen	12
1.1.3.2. Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie	15
1.1.4. Compliance und Adhärenz	24
1.1.5. Psychoedukation und psychotherapeutische Behandlung	26
1.1.5.1. Aufgaben und Ziele von Psychoedukation und Psychotherapie	27
1.1.5.2. Psychotherapieansätze, Therapiemanuale und Therapiestudien	29
1.2. Übergewicht, Adipositas und das metabolische Syndrom	38
1.2.1. Klassifikation von Übergewicht und Adipositas	38
1.2.2. Das metabolische Syndrom – Definition und Kriterien	38
1.2.3. Gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz	42
1.2.4. Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms	43
1.2.5. Epidemiologie in der Allgemeinbevölkerung	44
1.2.6. Folgen der Adipositas und des metabolischen Syndroms	47
1.3. Gewichtszunahme bei Menschen mit bipolaren Störungen	49
1.3.1. Biologische Prozesse	50
1.3.1.1. Genetische Faktoren	50
1.3.1.2. Neurotransmitterstörungen und das metabolische Syndrom	51

1.3.1.3. Gewichtssteigernde Effekte der Psychopharmakotherapie – Erklärungsansätze	52
1.3.2. Psychologische Faktoren	53
1.3.2.1. Risikofaktor bipolare Symptomatik	54
1.3.2.2. Komorbidität Essstörungen	55
1.3.2.3. Frühkindliche Stressoren	61
1.3.3. Soziodemographische Faktoren	61
1.3.4. Verhaltensfaktoren	62
1.3.5. Übergewicht und metabolisches Syndrom bei Menschen mit bipolaren Störungen	66
2. Programme zur Gewichtsregulierung bei psychopharmaka-induzierter Gewichtszunahme	68
2.1. Effekte einer multimodalen Lifestyle-Intervention auf den Body Mass Index bei Patienten mit bipolaren Störungen – eine randomisiert-kontrollierte Studie	68
2.1.1. Zusammenfassung	68
2.1.2. Einleitung	69
2.1.3. Methode	70
2.1.3.1. Studiendesign und Studienteilnehmer	70
2.1.3.2. Rekrutierung	71
2.1.3.3. Lifestyle-Intervention	72
2.1.3.4. Datensammlung und Messungen	73
2.1.3.5. Statistische Analysen	73
2.1.4. Ergebnisse	74
2.1.4.1. Stichprobenbeschreibung	74
2.1.4.2. Interventionseffekte	76
2.1.4.3. Prädiktoren der Interventionseffekte	80
2.1.5. Diskussion	80
2.2. LQ-bip-Programm: Ein evaluiertes Programm für Menschen mit bipolaren Störungen zur Verbesserung der Lebensqualität und Beeinflussung des Gewichts	84
2.2.1. Zusammenfassung	84
2.2.2. Einleitung	84
2.2.2.1. Prävalenz, Folgen und Erklärungsmodelle von Gewichtszunahme bei bipolaren Patienten	85
2.2.2.2. Interventionsmöglichkeiten zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit schizophrenen und bipolaren Störungen	85

2.2.3. Detaillierte Vorstellung einer multimodalen Lifestyle-Intervention zur Verbesserung der Lebensqualität und Beeinflussung des Gewichts (Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – das LQ-bip-Programm)	92
2.2.4. Evaluation des LQ-bip-Programms	94
2.2.4.1. Methode und Stichprobe	94
2.2.4.2. Ergebnisse	94
2.2.5. Diskussion	96
3. Allgemeine Diskussion	100
3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	100
3.2. Bewertung der Stichprobenselektion, Durchführung und Evaluation des LQ-bip Programms	102
3.2.1. Stichprobengrösse und das Einschlusskriterium der bipolaren Störungen	102
3.2.2. Fortführung der individuellen pharmakologischen Strategien der Patienten	103
3.2.3. Stichprobenselektion und Rekrutierung	104
3.2.4. Programmteilnahme und Drop out-Rate	105
3.3. Die LQ-bip Studie im Zusammenhang mit Ergebnissen aus der Literatur	107
3.3.1. Allgemeine Strategien zur Prävention und Behandlung von Übergewicht	107
3.3.2. Vergleich der LQ-bip-Studie mit anderen randomisiert-kontrollierten Studien	109
3.4. Kurzer Ausblick	113
4. Literatur	115

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Affektive Störungen nach DSM-IV-TR und ICD-10.....	4
Tabelle 1.2	Temperamente nach Akiskal.....	5
Tabelle 1.3	Bipolares Spektrum nach Angst.....	6
Tabelle 1.4	Verlaufstypen bei affektiven Erkrankungen.....	8
Tabelle 1.5	Empfehlungen zur Behandlung der akuten bipolaren Depression nach den unterschiedlichen Guidelines.....	14
Tabelle 1.6	Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten.....	17
Tabelle 1.7	Veröffentlichte Therapiemanuale zur Behandlung von Menschen mit bipolaren Störungen	31
Tabelle 1.8	Evaluationsstudien für einzeltherapeutische Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka) bei bipolaren Störungen.....	32
Tabelle 1.9	Evaluationsstudien für familien- und paartherapeutische Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)	35
Tabelle 1.10	Evaluationsstudien für gruppentherapeutische Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)	36
Tabelle 1.11	Die WHO Klassifikation von Übergewicht bei Erwachsenen.....	38
Tabelle 1.12	Definitionen des metabolischen Syndroms.....	40
Tabelle 1.13	Ethnien-spezifische Werte für den Taillenumfang	42
Tabelle 1.14	Prävalenzen des metabolischen Syndroms nach den ATP III Kriterien	47
Tabelle 1.15	Folgen und Komplikationen von Adipositas	48
Tabelle 1.16	Studien zu Essstörungen bei Patienten mit bipolaren Störungen	57
Tabelle 1.17	Studien zu bipolaren Störungen bei Patienten mit Essstörungen	58
Tabelle 2.1	Das Programm «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – LQ-bip».....	72
Tabelle 2.2	Definition des metabolischen Syndroms nach dem American National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III	73
Tabelle 2.3	Baseline Charakteristika der Probanden.....	76
Tabelle 2.4	Veränderungen der klinischen und metabolischen Parameter in der Interventions- und Kontrollgruppe.....	78

Tabelle 2.5	Gewichtsreduktionsprogramme für psychiatrische Patienten unter Einnahme von Antipsychotika – randomisiert-kontrollierte Studien	88
Tabelle 2.6	Die drei Module des Programms «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – LQ-bip»: <i>Psychologie/Lifestyle, Ernährung und Sport</i>	93
Tabelle 3.1.	Beispiele von Initiativen zur Gesundheitsförderung in der Schweiz und in Deutschland	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Erklärungsmodell zur Entwicklung von depressiven, hypomanen, manischen und gemischten Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung nach Meyer und Hautzinger (2004)	10
Abbildung 1.2	Biopsychosocial-Behavioral Model of Obesity in Bipolar Disorder (Wildes et al., 2006)	50
Abbildung 2.1	Ablauf der Studie «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen»	72
Abbildung 2.2	Rekrutierung und Randomisierung der Stichprobe, dargestellt nach dem CONSORT-Statement (Egger, Juni et al., 2001)	75
Abbildung 2.3	Unterschiede in den BMI-Entwicklungen über die Zeit zwischen Männern und Frauen	80

1. Theoretischer Hintergrund

Der theoretische Hintergrund der vorliegenden Arbeit setzt sich aus drei unterschiedlichen Themenbereichen zusammen. Dies liegt darin begründet, dass zur Entwicklung des Gewichtsregulationsprogramms «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen-LQ-bip» sowohl störungsspezifische Aspekte der bipolaren Störungen als auch allgemeine Aspekte zu Übergewicht und dessen Folgen berücksichtigt werden mussten. Im ersten Kapitel (1.1.) werden ein Überblick über die Diagnose der bipolaren Störungen gegeben (1.1.1. Klassifikation, Epidemiologie, usw.; 1.1.2. Ätiologie) sowie Behandlungsmöglichkeiten vorgestellt. Die pharmakologische Behandlung (1.1.3.) ist häufig mit dem Problem der Noncompliance (1.1.4.) verbunden. Psychotherapeutische und psychoedukative Ansätze (1.1.5.) schliessen dieses Kapitel ab. Das zweite Kapitel (1.2.) wechselt von den bipolaren Störungen zur Darstellung der allgemeinen Probleme des Übergewichts und der Entwicklung des metabolischen Syndroms. Dessen Entstehungsbedingungen, Epidemiologie und die weitreichenden Folgen werden erörtert. Abschliessend werden Entstehungsbedingungen von Übergewicht bei Patienten mit bipolaren Störungen – die über die Nebenwirkungen der Psychopharmaka hinausgehen – vorgestellt (1.3.).

Das vor diesem theoretischen Hintergrund entwickelte LQ-bip-Programm und dessen kontrolliert-randomisierte Evaluation wird im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit dargestellt und mit früheren Gewichtsregulationsprogrammen sowie deren Vorgehensweisen und Resultaten verglichen.

1.1. Die bipolaren Störungen

1.1.1. Diagnosen, Epidemiologie, Verlauf und Komorbidität

Die bipolaren Störungen gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 4 % für bipolar I und II (nach Kessler et al., 2005) bzw. 1.6 % für bipolar I (nach Weissman et al., 1996) und mit verschiedenen Kriterien für bipolar II Störungen zwischen 5.3 % und 11.0 % (nach Angst, 2004) zu einer häufigen Erkrankung. Aufgrund der Schwere und Dauer der Symptomatik sowie der Rückfallgefahr und der persistierenden Symptome ist neben der Akutbehandlung die Rückfallprophylaxe und langfristige Sicherstellung der Behandlung in den Vordergrund gerückt. In diesem Kapitel sollen die Phänomenologie der bipolaren Symptomatik sowie das Konzept der bipolaren Spektrumstörung (Akiskal et al., 2002) beschrieben, sowie Aussagen zur Epidemiologie, zu Verlaufs-

formen und Komorbiditäten gemacht werden. Kapitel 1.1.2. beschäftigt sich mit der Ätiologie von bipolaren Störungen.

1.1.1.1. Phänomenologie, Diagnosen und «Temperamente» Die klassischen Formen der bipolaren Erkrankung umfassen die bipolar I sowie die bipolar II Störung. Bei beiden kommt es zu schwer ausgeprägten depressiven Zustandsbildern, bei letzterer werden diese von hypomanen, bei ersterer von manischen Episoden begleitet. Diese Unterteilung findet sich auch im DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) und ICD-10 (Dilling et al., 2000), die Symptomkomplexe werden nur kurz skizziert, eine ausführliche Übersicht bietet z.B. Marneros (2004).

Das depressive Zustandsbild ist geprägt von einer traurigen, niedergeschlagenen Stimmung, Interessensverlust, Gefühle der Hoffnungslosigkeit, Wertlosigkeit und einem verminderten Selbstwertgefühl. Im Gegensatz zum Gesunden ist die Stimmung weniger auslenkbar, d.h. weniger durch äussere Ereignisse beeinflussbar, ein «Gefühl der Gefühllosigkeit». Teilweise kommt es zu einer Affektstarre oder sogar zum Stupor. Ebenso kann der Patient sich ruhelos und körperlich angetrieben fühlen, teilweise mit Klagen und Hinundherlaufen, dies wird als agitierte Form der Depression bezeichnet. Es kommt zu Libidoverlust sowie zu Appetit- und Gewichtsverlust (oder auch verändertem Appetit, beispielsweise vermehrt auf Süßes, und zu einer Gewichtssteigerung). Der Schlaf ist gestört, unruhig und verkürzt und wird als wenig erholsam erlebt (selten vermehrter Schlaf), Patienten erleben sich als erschöpft. Der Antrieb, die Konzentrationsfähigkeit und Merkfähigkeit sind vermindert, Entscheidungen zu treffen fällt schwer. Die Wahrnehmung eines Depressiven ist verzerrt, positive Aspekte werden ausgeblendet oder negativ umbewertet. Beck (Beck et al., 1996) benannte in seinem kognitiven Modell der Depression (1963 entwickelt und später weiterentwickelt) folgende kognitive Trias: Der depressive Patient habe erstens ein negatives Selbstbild (unzulänglich, wertlos, wenig begehrenswert, sich selbst kritisierend), zweitens ein negatives Bild seiner Umwelt (enttäuschend, voller unüberwindbarer Hindernisse, es wird zu viel von ihm verlangt) und drittens eine negative Zukunftssicht (erwartet, dass seine Misserfolge, Enttäuschungen, die Mühsal und Benachteiligung ewig fortdauern). Sozial ziehen sich viele depressive Patienten zurück und es kommt zu Konflikten in nahen Beziehungen. Bei schweren Verlaufsformen kann es zu psychotischem Erleben, etwa einem Schuld-, Straf-, Verarmungs-, einem hypochondrischen oder nihilistischen Wahn kommen, selten treten Halluzinationen auf. Die grösste Gefahr liegt in der Suizidalität, häufig kommt es kurz vor einer Umsetzung der zum Teil lang andauernden Suizidgedanken zu einer Stimmungsaufhellung.

Die vorherrschenden Merkmale einer manischen Episode sind die gehobene oder gereizte Stimmung, ein expansives Verhalten sowie ein gesteigertes Selbstwertgefühl (bis hin zu Grandio-

sität, Omnipotenzgefühlen und Grössenwahn), welches zu Beginn mit einer erhöhten Leistungsfähigkeit verbunden sein kann. Es kommt zu Gedächtnisstörungen und Ideenflucht, die Ablenkbarkeit ist erhöht. Die Wahrnehmung ist verzerrt, die eigenen Fähigkeiten werden überschätzt, die Kritikfähigkeit ist stark reduziert. Beziehungen sind häufig durch die beschriebene Selbstsicht sowie durch einen starken Rededrang und eine Distanzlosigkeit belastet. Es kann (selten) zu Halluzinationen kommen. Somatisch sind die Aktivität, der Antrieb, die Libido, der Appetit sowie grundsätzlich die Vitalität gesteigert, das Schlafbedürfnis ist vermindert und die Betroffenen schlafen häufig nur wenige Stunden. Häufig tätigen Patienten während der manischen Phase unüberlegte (zu grosse) Investitionen, gehen neue Beziehungen ein oder brechen alte (die sie «hemmen») ab, so dass nach Abklingen der Phase zahlreiche psychosoziale und finanzielle Folgen bestehen bleiben können.

Eine hypomane Phase kann als abgeschwächte Form der Manie angesehen werden, welche wieder abklingen oder in eine Manie oder Depression münden kann. Mittels des Mood Disorder Questionnaire (MDQ) fanden Hirschfeld und Kollegen (2000) zwei unabhängige hypomanische Faktoren, welche beide nicht die «Euphorie» enthalten: hypomanes Verhalten und irritierbare, rasende Gedanken.

Bei gemischten Episoden treten sowohl manische als auch depressive Symptome auf, in diesen Mischzuständen ist die Suizidgefahr besonders hoch, Suizidabsichten werden durch den gesteigerten Antrieb leichter umgesetzt. Weitere Diagnosen der depressiven und bipolaren Erkrankungen nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) und ICD-10 (Dillig et al., 2000) sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst.

Klerman (1981) hat eine Erweiterung in bipolar III (Patienten, welche erst unter Einnahme von Psychopharmaka (z.B. trizyklische Antidepressiva) ein manisches oder hypomanisches Zustandsbild aufweisen), über bipolar IV (zyklothyme Persönlichkeit) und bipolar V (depressive Patienten mit familienanamnestisch nachweisbaren bipolaren Erkrankungen) bis bipolar VI (Auftreten hypomanischer oder manischer Symptomatik ohne Depressionen) vorgeschlagen, welche sich jedoch wenig durchgesetzt hat. Eine Unterscheidung zwischen bipolaren Patienten, welche unter einer pharmakoinduzierten Manie leiden und solchen mit einer Manie ohne pharmakogener Auslösung erscheint kaum möglich (Angst, 1987).

Tabelle 1.1: Affektive Störungen nach DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) und ICD-10 (Dillig et al., 2000)

DSM-IV-TR: Affektive Störungen	ICD-10: Affektive Störungen
Manische Episode (296.XX) Zusatzcodierungen: unspezifisch (.00), leicht (.01), mittelschwer (.02), schwer ohne psychotische Merkmale (.03), mit psychotischen Merkmalen (.04), teilremittiert (.05) oder vollremittiert (.06)	Manische Episode F30 F30.0 Hypomanie, F30.1 Manie ohne psychotische Symptome, F30.2 mit psychotischen Symptomen, F30.20 synthyme, F30.21 parathyme, F30.8 sonstige manische Symptome, F30.9 NNB manische Episode
Depressive Episode (296.XX) Zusatzcodierung: unspezifisch (296.20) bis vollremittiert (296.26), vgl. oben.	Depressive Episode (F32) F32.0 leicht, F32.00/F32.01 ohne/mit somatischen Symptomen, F32.1 mittelgradig F32.10/F32.11 ohne/mit somatischen Symptomen, F32.2 schwer, ohne psychotische Symptome, F32.3 schwer, mit psychotischen Symptomen, F32.30 synthyme, F32.31 parathyme, F32.8 sonstige depressive Episode, F32.9 NNB depressive Episode
Major Depression, rezidivierend Zusatzcodierung: unspezifisch (296.30), leicht (296.31), mittelschwer (296.32), schwer ohne psychotische Merkmale (296.33), mit psychotischen Merkmalen (296.34), teilremittiert (296.35) oder vollremittiert (296.36)	Rezidivierende depressive Störungen F33 von gegenwärtig leicht (F33.0) bis schwer (F33.3), Unterteilung wie oben F33.4 gegenwärtig remittiert F33.8 sonstige rezidivierende depressive Störungen F33.9 NNB depressive Störungen
Bipolar I Störung, letzte Episode manisch (Unterteilung wie oben, unspezifisch bis vollremittiert 296.40-296.46) Bipolar I Störung, letzte Episode depressiv (Unterteilung wie oben, unspezifisch bis vollremittiert 296.50-296.56) Bipolar I Störung, letzte Episode gemischt (Unterteilung wie oben, unspezifisch bis vollremittiert 296.60-296.66) Bipolar I Störung, letzte Episode unspezifisch (296.70).	F31 bipolare affektive Störung, F31.0 gegenwärtig hypomanisch F31.1 gegenwärtig manisch ohne psychotische Symptome F31.2 gegenwärtig manisch mit psychotischen Symptomen, F31.20 synthyme, F31.21 parathyme F31.3 gegenwärtig mittelgradige oder leichte depressive Episode, F31.30/F31.31 ohne/mit somatischen Symptomen, F31.4 schwere depressive Episode, ohne psychotische Symptome, F31.5 schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen, F31.50 synthyme, F31.51 parathyme F31.6 gegenwärtig gemischte Episode F31.7 gegenwärtig remittiert
NNB Bipolare Störung (296.80)	F31.8 sonstige bipolare affektive Störung F31.9 NNB bipolare affektive Störung
Bipolar II Störung (296.89)	
NNB Affektive Störung (296.90)	F38 sonstige affektive Störungen F38.0 sonstige einzelne affektive Störung F38.00 gemischte affektive Episode F38.1 sonstige rezidivierende affektive Störung F38.10 rezidivierende kurze depressive Störung F38.8 sonstige nicht näher bezeichnete affektive Störung
Weitere Zusatzkodierungen: chronisch, mit katatonen Merkmalen, mit melancholischen Merkmalen, mit atypischen Merkmalen, mit postpartalem Beginn Verlaufskodierungen: mit/ohne Vollremission im Intervall mit saisonalem Muster, mit Rapid Cycling	F39 NNB affektive Störung
Dysthyme Störung (300.40) Zyklothyme Störung (301.13)	F34 Anhaltende affektive Störungen F34.0 Zyklothymia F34.1 Dysthymia F34.8 sonstige anhaltende affektive Störung F34.9 NNB anhaltende affektive Störung

Akiskal und Kollegen (2002) haben auf der Grundlage der von Kraepelin beschriebenen Temperamente den Zusammenhang von Temperament und affektiven Störungen beschrieben. Das Temperament umfasse dabei die emotionalen Anlagen und Reaktionsweisen (Intensität, Geschwindigkeit). Diese Sichtweise beruht auf der Annahme eines affektiven Kontinuums von zugrunde liegenden, unterschwelligten Persönlichkeitsakzentuierungen hin zu schweren endogenen Psychosen (Judd & Akiskal, 2000). Temperamente sind also als 'traits' und die affektive Störung als 'state' zu verstehen. Akiskal unterscheidet 5 verschiedenen Temperamente (s. Tabelle 1.2): das *depressive*, das *zyklothyme*, das *hyperthyme*, das *reizbare* sowie das *phobische* Temperament. Die Temperamente lassen sich mit der TEMPS-A-Skala messen, einem Selbstrating mit 110 Fragen zu fünf Temperamenten (Akiskal et al., 2002). Akiskal (2002) schlug darüber hinaus eine Unterteilung von Diagnosen des bipolaren Spektrums nach dem Grad ihrer wissenschaftlichen Evidenz vor. Heute geht man von einem bipolaren Spektrum an Subtypen aus. So sieht beispielsweise Akiskal Hinweise dafür, dass die Borderlinestörung dem bipolaren Spektrum zuzuordnen sei, ihr liege häufig ein zyklisches Temperament zugrunde (Akiskal, 1994).

Tabelle 1.2: Temperamente nach Akiskal (Akiskal et al., 2002)

Depressives Temperament	Eng verbunden mit der dysthymen Störung, trizyklische Antidepressiva können kurze hypomane Phasen auslösen, es zeigten sich im Schlaf verkürzte REM-Latenzen, nahezu alle Patienten entwickeln im Verlauf eine schwere depressive Episode.
Zyklothymes Temperament	Entspricht in vielerlei Hinsicht der zyklischen Störung nach DSM-IV, häufiger bei Frauen aufgetreten und deutlich häufiger bei diesen Entwicklung von «rapid cycling». Hinweise, dass das zyklische Temperament eng mit Angststörungen, vor allem Panikstörung und sozialer Phobie, eventuell auch Zwangsstörungen assoziiert ist. Ein Teil von Patienten mit Borderlinestörungen hätten ein zyklisches Temperament.
Hyperthymes Temperament	Bisher wenig Beachtung in Forschung, geschätzt ca. 1 % der Bevölkerung, brauchen wenig Schlaf, kurze hypomane Phasen, Männer häufiger betroffen, Energie und Selbstvertrauen führen dazu, dass diese Menschen in Führungspositionen erfolgreich sind (negative Seiten wie Einmischung und Ungehemmtheit hier akzeptierter). Verkürzte REM-Schlaf-Latenzen, möglicherweise Traitmarker (da auch bei bipolaren gefunden).
Reizbares Temperament	Eventuell Unterform des zyklischen Temperaments, das reizbare Temperament tritt jedoch häufiger bei Männern auf, das zyklische häufiger bei Frauen. Depressive und hyperthyme Symptome treten dauerhaft (Unterschied zum Mischzustand) gleichzeitig auf. Diese Menschen erhalten häufig Diagnosen aus dem Cluster B, vor allem Borderlinestörung.
Phobisches Temperament	Patienten mit Panikstörungen weisen häufig Persönlichkeitsstörungen aus dem Cluster C auf, das phobische Temperament wird als mögliche Grundlage der Panikstörung angesehen (Perugi et al fanden 1998 bei 30 % der Angstpatienten das phobische Temperament).

Eine Differenzierung der bipolaren Störungen nach Angst (Angst et al., 2003a, b), welche sich an der Schwere der Symptomatik sowie an der Hospitalisierungsnotwendigkeit orientiert, ist in Tabelle 1.3 dargestellt. Die von Angst in seiner prospektiven Zürich-Kohortenstudie gefundenen Prävalenzen werden im nächsten Abschnitt «Epidemiologie» vorgestellt (Angst, 2004).

Tabelle 1.3: Bipolares Spektrum nach Angst (2004)

	Diagnose/Symptomatik
M	Hospitalisierungsbedürftige Manie
Md	Manie mit leichter Depression
MD	Bipolar I Störung, hospitalisierungsbedürftige Manie & Depression
Dm	Major Depression & Hypomanie oder hypomane Symptome
D	Major Depression
md	Minor bipolar disorder = MinBP, Dysthymie, leichte oder rekurrente kurze Depressionen & Hypomanie oder hypomane Symptome
m	Hypomanie oder hypomane Symptome ohne depressive Symptome

1.1.1.2. Epidemiologie Da die Kriterien im DSM-IV-TR (Saß et al., 2003) und ICD-10 (Dillig et al., 2000) für das bipolare Spektrum (diversifiziert nach bipolar I, bipolar II, Zykllothymia und gemischt affektive Störung) nach Ansicht mancher Forscher (beispielsweise Angst et al., 2003a) nicht ausreichen, sollen im Anschluss an die Darstellung der Prävalenzen für diese Störungen auch die Ergebnisse der Zürich-Kohortenstudie angefügt werden, welche wesentlich breitere Kriterien zugrunde legt. Einschränkung zu den folgenden Prävalenzzahlen ist die Schwierigkeit zu nennen, welche retrospektive Untersuchungsmethoden mit sich bringen: Für Patienten sind genaue Aussagen über einen länger zurückliegenden Zeitraum schwierig und damit die retrospektive Differenzierung in bipolar I oder II möglicherweise wenig valide (Kessler et al., 1997).

Für die klassische bipolar I Störung liegt die Lebenszeitprävalenz zwischen 0.5 % und 1.6 % (Weissman et al., 1996), bzw. nach Walden und Grunze (2003) zwischen 1 % und 1.6 %. Für bipolar II schätzen Meyer und Hautzinger (2004) eine Lebenszeitprävalenz von 0.5 %. Nach Meinung vieler Autoren wurde und wird das Auftreten einer bipolar II Störung jedoch häufig unterschätzt: So fanden Akiskal und Benazzi (2005) in einer Stichprobe von 563 Patienten, bei denen eine Major Depression diagnostiziert wurde, in 56 % der Fälle eine bipolar II Störung. Nach Berk und Dodd (2005) tritt eine Zyklothyme Störung bei 5–6 % der Bevölkerung auf. Das Geschlechterverhältnis ist bei den bipolaren affektiven Erkrankungen im Gegensatz zur unipolaren Depression ausgeglichen. Diskutiert wird, ob Frauen häufiger von bipolar II Störungen (Angst et al., 2003a) und gemischten Episoden (McElroy et al., 2000) betroffen sind.

Angst (2004; Angst et al., 2003a, b) untersuchte in seiner prospektiven Langzeitstudie, der Zürich-Kohortenstudie, 4547 Personen (2201 männliche und 2346 weibliche), erstmals im Jahr 1978, von diesen wurden 591 Probanden in den folgenden Jahren erneut interviewt (1979, 1981, 1986, 1988, 1993, 1999). 1978 beim Screening waren die männlichen Probanden (M) 19 und die weiblichen (F) 20 Jahre alt, entsprechend 1999 beim sechsten Interview M 40 / F 41 Jahre alt. Angst und Kollegen fanden erstaunlich hohe Prävalenzen der bipolaren Störungen, besonders wenn die nach ihnen definierten harten und weichen Kriterien (vgl. Abschnitt 1.1.1.1., Tabelle 1.3)

zugrunde gelegt wurden (Angst, 2004): Bipolar I Störungen 0.55 %, Bipolar II Störungen 5.3 %, jeweils nach den harten Kriterien, nach den weiteren, «weichen» Kriterien beschrieb Angst kumulierte Prävalenzen von 0.55 % für bipolar I Störungen, 11.0 % für bipolar II Störungen und 9.4 % für die «Minor bipolare Störung» (bei bestehender Dystymia, Minor Depression oder rekurrenten, kurzandauernden Depression treten hypomanische Symptome oder eine Hypomanie auf).

1.1.1.3 Verlauf der bipolaren Störungen Die Diagnose einer bipolaren Störung werde im Durchschnitt im Alter von etwa 30 Jahren zum ersten Mal gestellt (Goodwin & Jamison, 1990). Der Höhepunkt des Ersterkrankungsalters liegt zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr (Marneros, 2004), bei bipolar II eher später als bei bipolar I, was auch an der oben beschriebenen Schwierigkeit der Diagnosestellung der bipolar II Störungen liegen könnte.

Eine erhöhte Rückfallgefahr besteht bei Unregelmässigkeiten und grösseren Veränderungen in der sozialen Rhythmik, bei interpersonellen Schwierigkeiten, belastenden Lebensereignissen sowie bei ungenügender Compliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme. Bipolar affektive Störungen sind Erkrankungen, die zu Rezidiven neigen, wobei die Schätzungen zur Häufigkeit von Episoden stark variieren (Meyer & Hautzinger, 2004). Die durchschnittliche Länge einer Episode ist ebenfalls schwer zu bestimmen, sie hängt z.B. ab von der Definition von Anfang und Ende der Episode (beispielsweise Ein- und Austritt in die/aus der stationären Therapie), von unterschiedlichen Therapien, Therapieansprechbarkeit, prophylaktischen Massnahmen sowie Persönlichkeitseigenschaften und Umwelteinflüssen (vor allem Stress).

Eine manische Episode dauert einige Tage bis mehrere Monate, meist geschieht die Rückbildung der Symptome innerhalb von zwei Monaten (z.B. Zarate & Tohen, 1996). Bei depressiven Phasen wird eine grössere Variationsbreite angenommen, sie dauern im Durchschnitt länger als manische Phasen (2 bis 5 Monate nach z.B. Eaton et al., 1997) und können zum Teil über Jahre andauern. In der depressiven Phase (Balázs et al., 2006) und bei der gemischten Episode ist die Suizidalitätsrate sehr hoch. Etwa 25–50 % aller bipolar Erkrankten unternehmen mindestens einen Suizidversuch im Laufe ihrer Erkrankung (Walden & Grunze, 2003).

Ähnliche Schwierigkeiten wie bei der Bestimmung der Episodenlänge treten auch auf, wenn man die Episodenhäufigkeit und Anzahl der Zyklen beschreiben will. Ein Zyklus benennt die Dauer vom Beginn einer Krankheitsepisode bis zum Beginn der nächsten, er umfasst damit also eine Krankheitsepisode und das Intervall bis zur nächsten. Für die Rezidivhäufigkeit und -frequenz eines Verlaufes sind Zyklusfrequenz und -länge trotzdem relevante Informationen, aus einer Untersuchung von Marneros und Kollegen (1991) an Patienten mit einem langen Krankheitsverlauf (über 25 Jahre) stammen folgende Angaben über bipolare Krankheitsverläufe (jeweils der Mittel-

wert): 5 Episoden; 1.9 Monate Episodenlänge; jährliche Episodenfrequenz: 0.23; 3.8 Zyklen; 19.3 Monate Zykluslänge; jährliche Zyklusfrequenz: 0.41 (berechnet nach der Anzahl der Zyklen geteilt durch die Aktivitätsdauer in Jahren, welche als Zeitraum zwischen dem Erkrankungsbeginn und dem Ende der letzten Krankheitsepisode definiert ist); 13.4 Monate Intervalllänge, 15.3 Jahre Aktivitätsdauer, 12.3 Jahre Inaktivitätsdauer. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung scheinen die Zyklen kürzer zu werden (Marneros et al., 1991).

In Tabelle 1.4 werden die sechs Verlaufsformen nach Marneros und Kollegen (1991) aufgeführt, welche sich aus folgenden drei Merkmalen kombinieren lassen: mit/ohne langandauernde präepisodische Alterationen (Prodrome länger als sechs Monate), mit/ohne persistierende Alterationen (Residuum), Beginn des Residuums (bei erster Episode oder erst im Verlauf).

Tabelle 1.4: Verlaufstypen bei affektiven Erkrankungen (Marneros et al., 1991)

Verlaufstypen	Häufigkeit
Typ 1: keine langandauernden präepisodischen oder persistierenden Alterationen	45.3 %
Typ 2: langandauernde präepisodische, keine persistierenden Alterationen	18.9 %
Typ 3: keine langandauernden präepisodischen, später im Verlauf auftretende persistierende Alterationen	19.8 %
Typ 4: langandauernde präepisodische und später im Verlauf auftretende persistierende Alterationen	6.6 %
Typ 5: keine langandauernden präepisodischen Alterationen, persistierende Alterationen seit erster Episode	6.6 %
Typ 6: langandauernde präepisodische und persistierende Alterationen seit erster Episode	2.8 %

Eine besondere Verlaufsform stellt das Rapid cycling dar, welches nach Dunner und Fieve (1974) als eine affektive Erkrankung mit mindestens vier affektiven Episoden in den vergangenen 12 Monaten definiert wurde. Das DSM-IV übernahm diese Definition, allerdings eingeschränkt auf die Bipolar I - und Bipolar II Störung. Unipolare Verläufe, z.B. die rekurrente kurzandauernde Depression, wurden ausgeschlossen. Möglicherweise beschleunigt die Einnahme von Antidepressiva die zyklischen Prozesse der Erkrankung (Goodwin & Jamison, 1990).

1.1.1.4. Komorbidität und allgemeine Lebensqualität bei bipolaren Störungen In einer Studie von McElroy und Kollegen (2001) litten rund 65 % aller Patienten mit einer bipolaren Erkrankung an einer weiteren Störung. Dabei handelte es sich in erster Linie um Angsterkrankungen (42 %), Substanzmissbrauch (42 %) oder Essstörungen (5 %). Angst (2006) fand in seiner Zürich-Kohorten-Studie ähnliche Komorbiditäten, vor allem Angststörungen (Panik, GAD), Zwangsstörungen, Essanfälle, Sucht von Tabak, Alkohol, Drogen sowie erhöhte Suizidalität.

Somatische Komorbiditäten sind bei Personen mit bipolarer Erkrankung gegenüber der Allgemeinbevölkerung ebenfalls deutlich erhöht. So fanden beispielsweise Beyer und Kollegen (2005) bei 13.6 % der 1379 Patienten endokrine oder metabolische Erkrankungen, bei 13 % wurden Kreislauferkrankungen festgestellt, 10.7 % litten unter Nervenerkrankungen bzw. Erkrankungen der

Sinnesorgane. Das kardiovaskuläre Risiko wurde als hoch eingeschätzt, 10.7 % litten unter Bluthochdruck. 4.3 % wiesen einen manifesten Diabetes mellitus, Hepatitis C (1.9 %) und HIV Infektionen (2.8 %) traten ebenfalls auf (Beyer et al., 2005).

Arnold und Kollegen (2000) fanden bei bipolaren Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung in folgenden Skalen des «Fragebogen zum Gesundheitszustand» SF-36 (Bullinger & Kirchberger, 1998) niedrigere Mittelwerte: Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden, Veränderung der Gesundheit. Auch verdienen bipolare Patienten aufgrund einer geringen Anzahl bezahlter Arbeitsstunden weniger und sind häufiger arbeitslos (Lish et al., 1994; Wyatt & Henter, 1995).

1.1.2. Ätiologie

Marneros legt 2004 in seiner umfangreichen Übersicht dar, dass bipolare und depressive Erkrankungen einerseits als Dichotomie zwischen dem «bipolaren» und «depressiven Spektrum» zu verstehen sind, andererseits jedoch viele Querverbindungen bestehen. Die gemeinsame Basis sei «die normal schwankende Affektivität», die «Alltagsaffektivität in regulierbarer Homöostase» (Marneros 2004, S. 627). Wenn nun etwas von aussen, bzw. psychologische oder biologische Faktoren diese Homöostase stören, komme es zu einer Entgleisung der normalen affektiven Schwankungen. Marneros betont, dass Affektivität niemals starr oder unabhängig von der Umwelt und inneren Grundbefindlichkeit sei, im gesunden Bereich übertrete sie jedoch nicht «die Grenze der sozial definierten oder der psychologischen und biologischen Erträglichkeit» (Marneros, 2004, S. 628).

Grundsätzlich wird von einer starken genetischen Ursache ausgegangen, daneben werden biologische Faktoren sowie Belastung und Stress für die Entstehung und Aufrechterhaltung bipolarer Störungen verantwortlich gemacht. Als Beispiel eines Entstehungsmodells s. Abbildung 1.1 (nach Hautzinger & Meyer, 2004; s. auch Abschnitt 1.1.2.4. der vorliegenden Arbeit).

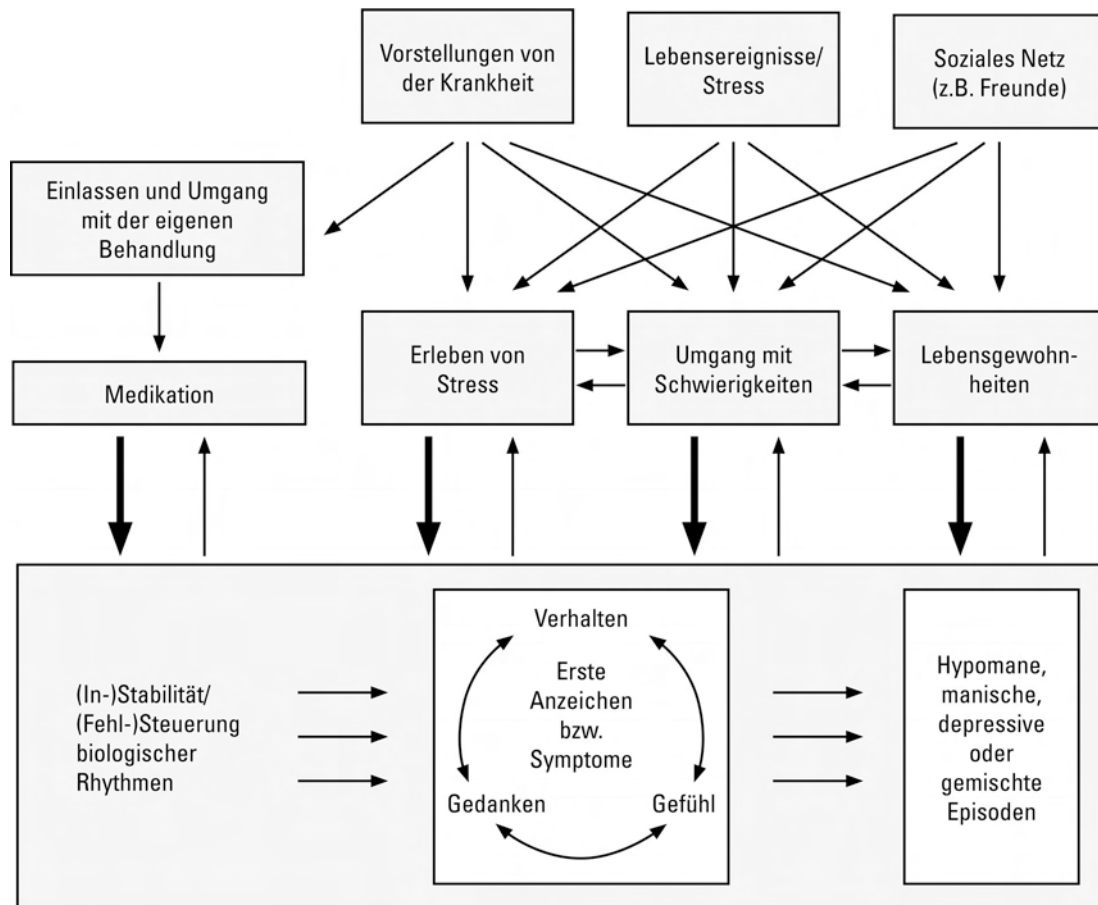


Abbildung 1.1: Erklärungsmodell zur Entwicklung von depressiven, hypomanen, manischen und gemischten Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung nach Meyer und Hautzinger (2004)

1.1.2.1. Genetische Faktoren In Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vorliegt, je mehr nahe Familienangehörige an einer affektiven Erkrankung leiden. So beziffert Bertelsen (1985) auf der Grundlage mehrerer Untersuchungen das Erkrankungsrisiko eines Kindes bezüglich einer affektiven Erkrankung mit 50 %, wenn beide Eltern an einer affektiven Störung leiden. Arolt & Behnken (2004) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Das Erkrankungsrisiko von Personen mit bipolar erkrankten Angehörigen ersten Grades liegt etwa bei 7 % (Craddock et al., 1995). Verwandte von früh Erkrankten haben ein höheres Risiko, selbst eine affektive Störung auszubilden, als Verwandte spät erkrankter Angehöriger, laut Gershon und Kollegen (1976) beträgt das Erkrankungsrisiko für erstgradig Verwandte bipolarer Probanden 20 %, wenn der Proband vor dem 40. Lebensjahr erkrankte und 11 % bei einem späteren Krankheitsausbruch. Es wird nicht von einzelnen Gendefekten, sondern von Genmustern ausgegangen, welche die Entwicklung einer bipolaren Störung begünstigen. So wurden

bereits einzelne Vulnerabilitätsgene gefunden, welche einen begrenzten Einfluss auf die Krankheitsentwicklung haben, einzig ist man sich jedoch über zusätzlich notwendige exogene Einflüsse, um die Phänomenologie erklären zu können (Marneros, 2004).

1.1.2.2. Biologische Faktoren Veränderte Gene beeinflussen das Gleichgewicht von Neurotransmittern. Je nach Krankheitsphase wird ein Mangel an Noradrenalin und Serotonin in der depressiven Phase und eine Erhöhung von Dopamin und Noradrenalin in der Manie vermutet. Auch gibt es Hinweise auf veränderte Hirnstrukturen bei bipolaren Patienten, ein umfassendes Modell steht jedoch aus (Baumann et al., 2003; Grunze, Rohde et al., 2004)).

1.1.2.3. Stress und kritische Lebensereignisse Bei eineiigen Zwillingen ist das Erkrankungsrisiko 80 %, das Auftreten der Erkrankung ist also nicht rein biologisch zu erklären. Arolt und Behnken (2003) fanden, dass subjektiv empfundene Belastungen das Krankheitsrisiko steigerten. Der Verlauf von bipolaren Störungen wird ebenso durch belastende Lebensereignisse beeinflusst (z.B. Stefos et al., 1996). Die besondere Rolle sozialer Lebensrhythmen strichen Ehlers und Kollegen (1988) mit ihrer «Social Rhythm Stability Hypothesis» heraus: Kritische Lebensereignisse, welche soziale Lebensrhythmen verändern (z.B. den Schlaf-Wach-Rhythmus), können bei besonders vulnerablen Menschen affektive Symptome auslösen.

1.1.2.4. Vulnerabilitäts-Stress-Bewältigungsmodelle Heute wird allgemein davon ausgegangen, dass genetische und neurobiologische Faktoren zu einer Vulnerabilität führen, welche dann unter bestimmten belastenden Lebensereignissen (hierbei ist die subjektive Belastung, nicht die Anzahl der Ereignisse entscheidend) zum Auftreten bipolarer Symptome führen kann (z.B. Arolt & Behnken, 2003). Ehlers und Kollegen (Ehlers et al., 1988) beschrieben neben allgemein belastenden Lebensereignissen vor allem familiäre Konflikte und damit zusammenhängende Störungen im sozialen Lebensrhythmus als Auslösefaktoren. Das soziale Umfeld kann aber auch sehr unterstützend sein (z.B. O'Connell et al., 1985). Miklowitz und Goldstein (1997) übertrugen das ursprünglich von Zubin und Spring (1977) für schizophrene Patienten entwickelte Vulnerabilitäts-Stress-Modell auf das Auftreten und den Verlauf von bipolaren Erkrankungen. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell von Meyer und Hautzinger wird von den Autoren auch zur Psychoedukation betroffener Patienten eingesetzt (2004). Es geht ebenfalls von einer genetischen Vulnerabilität aus, insbesondere vermuten die Autoren, dass biologische Rhythmen wie beispielsweise der Schlaf-wach-Rhythmus bei Personen mit einer entsprechenden Disposition leicht aus dem Gleichgewicht geraten. Diese Vulnerabilität würde in Wechselwirkung mit verschiedenen sozialen und individuellen Faktoren stehen und zu ersten Prodromalsymptomen führen (auf Verhaltens-, Ge-

fühls- und Kognitionsebene), welche sich wiederum in eine manifeste manische oder depressive Symptomatik entwickeln könnte. Neben kritischen Lebensereignissen werden besonders die soziale Unterstützung sowie die subjektiv wahrgenommenen Bewältigungsmöglichkeiten als Faktoren beschrieben. Daneben integriert das Modell (s. Abbildung 1.1) Faktoren wie die Behandlungs-Compliance, die Medikation, das Krankheitskonzept und den allgemeinen Lebensstil, welche für den Verlauf und die Behandlung wichtig sind.

1.1.3. Psychopharmakotherapie bei bipolaren Störungen

Im folgenden Kapitel sollen pharmakologische Behandlungsstrategien der bipolaren Störungen dargestellt werden. Eine medikamentöse Behandlungsnotwendigkeit ist besonders bei bipolar I Störungen und schweren Depressionen unbestritten. Allerdings kommt es zu Compliance- bzw. Adhärenz-Problemen bei der Einnahme (Kapitel 1.1.4.), was zum Teil auf die gewichtssteigernde Wirkung mancher Medikamente (s. Tabelle 1.6) zurückzuführen sein könnte. Psychotherapeutische Behandlungsmethoden (Kapitel 1.1.5.) nehmen inzwischen eine wichtige Rolle in der Behandlung der bipolaren Störungen ein, verstehen sich jedoch immer als Ergänzung, nie als Ersatz der psychopharmakologischen Therapie. Auf biologische Therapiemethoden wie Schlafentzug und Lichttherapie, die Anwendung der Elektrokrampftherapie und auf weitere Therapiemethoden soll hier nicht eingegangen werden, da die Psychopharmakotherapie (kombiniert mit begleitender Psychoedukation oder Psychotherapie) als die Methode der Wahl gilt. Auch Besonderheiten der Behandlung in der Schwangerschaft, bei Erkrankungen im höheren Lebensalter, bei Kindern und Jugendlichen und im Klimakterium sowie bei organisch bedingten bipolaren und depressiven Episoden sollen hier nicht dargestellt werden. Jeder Patient und jede Patientengruppe bedarf einer besonderen Therapie, im folgenden Kapitel können nur allgemeine Empfehlungen (Guidelines) für die grössten Gruppen der bipolaren Patienten dargestellt werden. Eine Übersicht über die Besonderheiten der Therapie von den oben genannten Gruppen oder der Therapie mit weiteren Therapiemethoden bietet beispielsweise Marneros (2004).

1.1.3.1. Psychopharmakologische Behandlungen Die psychopharmakologische Behandlung, gliedert sich in die Akutbehandlung, die Erhaltungstherapie und in die Phasenprophylaxe.

Die Akutbehandlung zielt darauf ab, den Patienten in seinem momentanen Zustand zu unterstützen, d.h. die manische, manchmal bereits die hypomane, oder depressive Symptomatik zu behandeln. Die Erhaltungstherapie sollte nach Abklingen der Symptome mindestens sechs bis zwölf Monate lang fortgesetzt werden, um einen Rückfall zu verhindern. Bei mindestens zwei Episoden (bzw. bei einer familiären Vorbelastung bereits nach einer Episode) wird eine sogenann-

te Rezidiv- oder Phasenprophylaxe angesetzt. Diese Rückfallprävention wird über Jahre und Jahrzehnte, häufig lebenslang, eingenommen. Häufig bleiben Symptome lange bis dauerhaft bestehen und bedürfen einer Behandlung.

Klassischer Weise kommen folgende Substanzen zum Einsatz (Greil et al., 1996): Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure, (atypische) Neuroleptika, Antidepressiva, Benzodiazepine (vorübergehend als Zusatzmedikation) und Schilddrüsenhormone (bei Rapid cycling). Die Behandlungsmöglichkeiten sind mit der Entdeckung von Lithium in den 1960ern und den Antikonvulsiva in den 1980ern erheblich gestiegen. Nach Angaben von Grunze und Kollegen (2002) reagieren etwa 70 % der Patienten günstig auf Lithium zur Behandlung der bipolaren Störungen und nach McElroy und Keck (2000) ebenso günstig auf Antikonvulsiva. Seit in den frühen 1990ern atypische Neuroleptika entwickelt wurden, kamen diese auch bei bipolaren Störungen zum Einsatz, zuletzt wurde beispielsweise Quetiapin in die kanadischen Expertenempfehlungen als Behandlung der ersten Wahl bei akuter Manie und (Empfehlung zweiter Level) für akute bipolar II Störungen aufgenommen (Yatham et al., for CANMAT guidelines group, 2006). Da Expertengruppen die Forschungsergebnisse unterschiedlich gewichten, sollen hier nur einige Empfehlungen der ersten Wahl, d.h. mit guter wissenschaftlicher Evidenz sowie einige weitere Beispiele von Behandlungsstrategien aufgezeigt werden, welche sich durchgesetzt haben. In den in Tabelle 1.5 zitierten Artikeln sowie bei Marneros (2004) finden sich (auch zweiter und dritter Level der Evidenz) Behandlungsalternativen.

Zur Behandlung der akuten Manie empfiehlt die weltweit anerkannte kanadische Expertengruppe (Yatham et al., CANMAT, 2006) folgende Substanzen als erste Wahl: Lithium, Divalproex, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol und Ziprazidon als Monotherapie und Lithium oder Divalproex jeweils kombiniert mit Risperidon, Quetiapin oder Olanzapin.

Ob bei depressiven Phasen die Gabe von Antidepressiva einen Umschwung in eine manische Phase auslösen kann, wird kontrovers diskutiert, daher empfehlen auch nicht alle Expertengruppen die Kombination aus stimmungsstabilisierenden Medikamenten und Antidepressiva. Zu welchen Ergebnissen die einzelnen Expertengruppen bei ihren Empfehlungen (Guidelines) gekommen sind, veranschaulicht Tabelle 1.5 für die Akutbehandlung der bipolaren Depressionen. So empfehlen vier der acht Gremien eine Kombination aus Antidepressiva und Stimmungsstabilisierern, zwei empfehlen eine Monotherapie mit Stimmungsstabilisierern und zwei empfehlen sowohl Mono- als auch Kombinationsbehandlungen. Auch bei der Auswahl der Substanzen gibt es unterschiedliche Einschätzungen; Lithium wird als einzigstes Präparat von allen Expertengruppen als wirksam gegen bipolare Depressionen empfohlen.

Altshuler und Kollegen (2006) zeigten, dass bei depressiven Patienten mit einer bipolar II Störung ein signifikant niedrigeres Risiko als bei depressiven Patienten mit einer bipolar I Störung besteht, bei der Einnahme von Antidepressiva als Zusatzmedikation zum Moodstabilizer einen Wechsel (Switch) in eine Hypomanie/Manie zu erleben. Nach Suppes, Kelly und Kollegen (2005) ist die Behandlung der bipolaren Depression, besonders bezüglich der Unterschiede bei bestimmten Subgruppen, bisher nicht ausreichend erforscht.

Tabelle 1.5 (nach Hirschfeld, 2006; Greil, 2006): Empfehlungen zur Behandlung der akuten bipolaren Depression nach den unterschiedlichen Guidelines

Guideline	Therapie und Medikation der ersten Wahl Mono- versus Kombinationstherapie*	Antidepressiva	Lithium	Lamotrigin	Valproat
APA (Hirschfeld et al., 2002)	Monotherapie	nicht empfohlen	empfohlen	empfohlen	nicht empfohlen
WFSBP (Grunze et al., 2002)	Kombinationstherapie	empfohlen	empfohlen	empfohlen	empfohlen
British Association (Goodwin et al., 2003)	Kombinationstherapie	empfohlen	empfohlen	nicht empfohlen	empfohlen
Expert Guidelines (Keck et al., 2004)	Mono- oder Kombinationstherapie	empfohlen	empfohlen	empfohlen	nicht empfohlen
Australien/Neuseeland (Mitchell et al., 2004)	Monotherapie	nicht empfohlen	empfohlen	empfohlen	nicht empfohlen
International Consensus (Calabrese et al., 2004)	Monotherapie	nicht empfohlen	empfohlen	empfohlen	nicht empfohlen
CANMAT (Yatham et al., 2005)	Mono- oder Kombinationstherapie	empfohlen	empfohlen	empfohlen	empfohlen
TMAP (Suppes, Dennehy et al., 2005)	Monotherapie	nicht empfohlen	empfohlen	empfohlen	empfohlen
	M = 4, K = 2 M oder K = 2	4 ja 4 nein	8 ja 0 nein	7 ja 1 nein	4 ja 4 nein

* Stimmungsstabilisierende Medikation kombiniert mit einem Antidepressivum

APA: American Psychiatric Association

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

British Association of Psychopharmacology

Expert Consensus Guideline Series

Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines

International Consensus Group

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment

TMAP: Texas Implementation of Medication Algorithms

Die Ausprägung der bipolaren Störungen ist entscheidend für die Bestimmung der langfristigen Behandlungsstrategie: So werden Stimmungsstabilisierer wie z.B. Lithium und Carbamazepin bei

überwiegend manischen Phasen empfohlen (z.B. Grunze, Kaspar et al., 2004), teilweise kurzfristig kombiniert mit Beruhigungsmitteln und niedropotenten Neuroleptika. Atypische, hochpotente Neuroleptika (z.B. Olanzapin) kommen bei psychotischen Symptomen oder stark euphorischen Manien zum Einsatz. Zur Erhaltungstherapie bei bipolaren Depressionen zeigte sich Lamotrigin Lithium überlegen (Bowden et al., 2003).

Zur Phasenprophylaxe empfiehlt die kanadische Guideline-Gruppe folgende Wirkstoffe (Yatham et al., 2006): Lithium, Lamotrigin (bei leichter Manie), Valproat oder Olanzapin. Bei bipolarer Depression wird zur Kombination von Olanzapin und Fluoxetin zur Phasenprophylaxe geraten, bei akuter bipolar II Störung wird ebenfalls neu Quetiapin als Monotherapie empfohlen (jeweils zweiter Level der Evidenz). Die Behandlung von Patienten mit gemischten Zuständen ist bisher wenig erforscht. Diese Patientengruppe scheint laut Vieta (2005) besser auf einige Antikonvulsiva als auf Lithium anzusprechen.

Psychiatrischen und medizinischen Komorbiditäten soll Beachtung geschenkt werden (Yatham et al., 2006). Die Problematik der Gewichtssteigerung mancher Medikamente (Torrent et al., 2008; Drieling et al., 2007; s. folgendes Kapitel 1.1.3.2) erfordert besonders bei Menschen mit bestehender somatischer Erkrankung oder Risikofaktoren bzw. bei einer starken Gewichtszunahme ein sorgsames Abwägen bei der Auswahl der Medikamente.

Neben medizinischen Gründen spielen auch monetäre Gründe für die Wahl eines Medikaments eine Rolle, beispielsweise wurde eine 12wöchige ambulante Therapie mit Divalproex Natrium als wesentlich günstiger eingeschätzt, als mit Olanzapin (541\$ versus 1080\$, Revicki et al., 2003).

1.1.3.2. Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie Im Folgenden wird über das Ausmass einer Gewichtssteigerung unter Psychopharmakabehandlung (vor allem bei bipolaren Patienten) berichtet. Warum es zu einer Gewichtssteigerung kommt wird als multimodales Geschehen angesehen, Mechanismen und Erklärungsansätze werden in Kapitel 1.3. vorgestellt.

Bereits seit den 50er Jahren ist die Gewichtszunahme unter Psychopharmakaeinnahme bekannt und wurde auch systematisch untersucht (vgl. Planansky & Heilizer, 1959). Zunächst standen jedoch die extrapyramidalen, motorischen Nebenwirkungen im Mittelpunkt der Erforschung. Stimmungsstabilisierer der neuen Generation haben weniger extrapyramidale Nebenwirkungen (z.B. Tohen et al., 2000; Ghaemi, 2000), dafür zum Teil ein erhöhtes Risiko zu metabolischen Veränderungen bzw. zu einer starken Gewichtssteigerung (z.B. Taylor et al., 2000; Allison et al., 1999). Das Ausmass der Gewichtssteigerung ist von Patient zu Patient verschieden, auch bei den atypischen Antipsychotika: So wurden Einzelfälle von über 40 kg Gewichtszunahme beschrieben

(Theisen, Cichon et al., 2001). Unter Olanzapin scheinen besonders viele Patienten an Gewicht zuzunehmen: Laut Babbista (1999) beträgt die durchschnittliche Gewichtszunahme nach 11.5 Monaten 11.1 kg, Bryden und Kopala (1999) fanden bei einer 17jährigen nach 14 Monaten eine Steigerung um 38.6 kg und bei Jones und Kollegen (Jones et al., 2001) nahmen innerhalb von 2 Jahren fast 50 % der teilnehmenden Patienten mindestens 5 kg zu, 22 % zeigten jedoch keine Gewichtssteigerung oder nahmen sogar ab. Als gewichtsreduzierend gilt Topiramat, ein Wirkstoff aus der Klasse der Antikonvulsiva (Torrent et al., 2008). Chengappa und Kollegen (2001) fassten zwölf offene klinische Studien zusammen, welche den Einsatz von Topiramat bei depressiver, manischer und Rapid cycling bipolaren Störungen mit dem Einsatz bekannter Substanzen verglichen und berichteten über eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Dosisfindung. Sie empfehlen Topiramat vor allem als Zusatztherapie zu anderen Substanzen. Eine Gewichtsreduktion würde häufig beobachtet, bei einzelnen Probanden mehr als 7 % ihres anfänglichen Körpergewichts. Die Nebenwirkungen von Topiramat (wie Aufmerksamkeitsleistung, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme, Müdigkeit, vorübergehende Sensibilitätsstörungen, Übelkeit, Wortfindungsstörungen, Anorexie) sollen an dieser Stelle, wie die Nebenwirkungen der oben genannten Substanzen, nicht diskutiert werden, es ist aber Vorsicht geboten. Mit Lamotrigin lässt sich nach Bowden und Kollegen (2003) eine Gewichtszunahme kontrollieren, muss aber aufgrund der geringeren antimanischen Wirkung gegebenenfalls mit Lithium kombiniert werden.

Verschiedene Reviews geben einen Überblick über das Ausmass einer Gewichtszunahme bei verschiedenen Psychopharmaka (Drieling et al., 2007; Schwartz et al., 2004; Taylor & McAskill, 2000; Allison et al., 1999). Torrent und Kollegen (2008) haben die aktuelle Datenlage für bipolare Patienten zusammengefasst (s. Tabelle 1.6). Sie kommen zu dem Schluss, dass bei der Behandlung von Patienten mit bipolaren Störungen ein starker gewichtssteigernder Effekt für die Wirkstoffe Clozapin und Olanzapin nachgewiesen ist, etwas geringer, aber immer noch deutlich ist die Gewichtszunahme bei Quetiapin, Risperidon, Lithium, Valproat, Gabapentin und einigen Antidepressiva. Die Ergebnisse aus Studien mit Ziprasidon, Aripiprazol, Carbamazepin und Lamotrigin würden keine Gewichtssteigerung bei diesen Wirkstoffen nahelegen (Torrent et al., 2008, s. Tabelle 1.6).

Tabelle 1.6: Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
Calabrese et al., 2003	Patienten, vor kurzem depressiv; n=966 open label; n=463 randomisiert	Li	18 Monate	Li (0.8–1.1 mEq/l) LTG (50, 200 or 400 mg/die)	Li: +1.2 LTG: +4.2 PBO: –2.2	PBO: 6 Li: 10 LTG: 7	LTG, PBO	<0.01 (LTG vs. Li) Vergleiche mit PBO waren nicht signifi- kant
Henry et al., 2002	Männer (n=22) Frauen (n=38), Li- Einnahme seit mindestens 1 Jahr, wurden zu Nebenwirkungen be- fragt	Li	12 Monate	0.7 mmol / l	NB	Frauen: 47 Männer: 4	Baseline	<0.05
Bowden, Calabrese et al., 2006	Adipöse (n=155) und nicht- adipö- se Patienten (n=399)	Li	18 Monate	Adipöse: Li (838.8 mg/die) und LTG (245.3 mg/die) Nicht-Adipöse: Li (844.2 mg/die) und LTG (282.6 mg/die)	Adipöse: LTG –4.2, Li +6.1 und –0.6 mit PBO Nicht-Adipöse: LTG –0.5, Li +1.1 und +0.7 mit PBO	NB	LTG, PBO	<0.05
Bowden et al., 2005	Erstmals mit manischer Episode hospitalisierte Patienten n=302 Patienten randomisiert in Quetia- pin (n=107); PBO (n=97) und Li (n=98)	Quetiapin	12 Wochen	Quetiapin (800 mg/die) Li (0.6 und 1.4 mEq/l)	Quetiapin +3.3 (beo- bachtete Fälle) PBO +0.3 (beobachtete Fälle) Lithium: +1 (beobachtete Fälle)	Quetiapin: 1.9 PBO: 1 Li: 6.1	Li, PBO	<0.001 für die Lithium- Gruppe NS für PBO

Legende siehe nächste Seite.

Tabelle 1.6 (Fortsetzung I): Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
Bowden et al., 2000	Patienten, welche innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der manischen Index Episode die Kriterien der Remission erfüllten, randomisiert in VPA (n=187); Li (n=94); PBO (n=94)	VPA	52 Wochen	VPA (0.6–156 µg / ml) und Li (0.1–2.7 mEq/l)	NB	VPA: 21 Li: 13 PBO: 7	Li, PBO	VPA ≥ PBO (P = 0.004)
Bowden et al., 2003	Vor kurzem manische oder hypomane Patienten, open-label Phase (n=349), doppelblind; Lamotrigin (n=59), Li (n=46), PBO (n=70)	LTG	18 Monate	LTG (100–400 mg/die) Li (0.8–1.1 mEq/l)	NB	LTG: 11 Li: 10 PBO: 2	Li, PBO	NB
Tohen, Ketter et al., 2003	VPA (n=126) OLZ (n=125)	OLZ	47 Wochen	OLZ: 5–20 mg/die VPA: 500–2500 mg/die	OLZ: +2.7 VPA: +1.2	OLZ: 23.6 VPA: 17.9	VPA	<0.001
Coxhead et al., 1992	Li (n=16) CBZ (n=15)	Li	12 Monate	NB	Li: +4 CBZ: –3.1	NB	CBZ	NB
Ketter et al., 2004	92 BP Patienten	CBZ-ER	6 Monate	Dosis (Ende) 938 mg/die	+0.7	NB	PBO	NB
Salloum et al., 2005	59 BP-I Patienten mit Alkoholabusus	VPA	24 Wochen	50–100 µg / ml	NB	PBO: 23.8 VPA: 14.3	PBO	0.25

* > 5–7 % from baseline BP bipolare Störung PBO Placebo VPA Valproinsäure IMI Imipramin
 NB nicht berichtet -ER extended-release Li Lithium CBZ Carbamazepin MCB Moclobemide
 NS nicht signifikant (verzögerte Abgabe) OLZ Olanzapin TPM Topiramat OXC Oxcarbazepin
 comb Kombinationstherapie mono Monotherapie LTG Lamotrigin GBP Gabapentin OFC Olanzapin-Fluoxetin Kombination

Tabelle 1.6 (Fortsetzung II): Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
Delbello et al., 2006	Pädiatrische BP-I Patienten (n=50) mit manischer oder gemischter Episode	Quetiapin	4 Wochen	412 ± 83	Quetiapin: 4.4 ± 5.0 VPA: 3.6 ± 6.0	NB	VPA	0.2
Vieta et al., 2004	n=26	OLZ & TPM	12 Monate	OLZ: 9.9 ± 4.8 mg/die TPM: 271.1 ± 117.6 mg/die	-0.5 ± 1.1	NB	Baseline	NS
Tohen et al., 2000	Patienten (manisch/gemischt), randomisiert in OLZ (n=55) oder PBO (n=60)	OLZ	4 Wochen	5–20 mg/die	OLZ: +2.1 ± 2.8 PBO: 0.45 ± 2.3	NB	PBO	0.002
Tohen et al., 2002	Patienten (manisch/gemischt), Non-Responder seit mehr als 2 Wochen auf Li oder VPA, randomisiert in Zusatztherapie mit OLZ (n=344)	OLZ	6 Wochen	5–20 mg/die	NB	VPA & OLZ: 35.3 Li & OLZ: 21.1 VPA: 8.2 Li: 4.9	VPA Li	< 0.005
Tohen, Vieta et al., 2003	Patienten mit bipolarer Depres- sion, eingeteilt in PBO (n=377), OLZ (n=370), OLZ & Fluoxetin (n=86)	OLZ, Fluoxetin	8 Wochen	OLZ: 5–20 mg/die OFC: 6/25, 6/50, 12/50 mg/die	NB	OLZ: 17.3 OFC: 17.4 PBO : 2.7	PBO	OLZ vs. PBO <0.001 OFC vs. PBO > 0.99
Tohen et al., 2004	Patienten, welche unter OLZ & Li oder VPA remittierten, erhielten Li oder VPA mit OLZ oder PBO (n=99)	OLZ, Li, VPA	18 Monate	Li: 0.6–1.2 mmol VPA: 50–125 µg/ml OLZ: 5–20 mg/die	Combination: +2 Monotherapy: -1.8	OLZ comb: 27 Li / VPA mono: 6	Li VPA PBO	NB

Legende siehe vorherige oder nächste Seite.

Tabelle 1.6 (Fortsetzung III): Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
Tohen, Goldberg et al., 2003	Vergleich von OLZ (n=234) und Haloperidol (n=219) mit flexibler Dosis	OLZ	12 Wochen	OLZ (5–20 mg/die) Haloperidol (3–15 mg/die)	OLZ: +2.82 Haloperidol: +0.02	NB	Haloperidol	<0.001
Biederman et al., 2005	Vorschulkinder mit bipolarer Störung (n=31)	Risperidon	8 Wochen	Risperidon: 0.25–2 mg/die OLZ: 1.25–10 mg/die	Risperidon: 2.2 ± 0.4 OLZ: 3.2 ± 0.7	Risperidon: 10.1 ± 6.1 OLZ: 12.9 ± 7.1	OLZ	NS
Brown et al., 2006	BP-I Patienten, depressiv (n=410)	OLZ & Fluoxetin (OFC)	7 Wochen	OFC: 6/25, 6/50, 12/25, 12/50 mg/die LMG: up to 200 mg/die	NB	OFC: 23.4 LMG: 0	LMG	0.001
Perlis et al., 2006	BP-I Patienten mit nicht-psychotischer, manischer oder gemischter Episode, behandelt mit OLZ (n=165) oder Risperidon (n=164)	OLZ	3 Wochen	OLZ: 15–20 mg/die Risperidon: 2–6 mg/die	OLZ: +2.46 Risperidon: +1.6	OLZ: 16.4 Risperidon: 3.7	Risperidon	0.005
Guille et al., 2000	BP-I Patienten (n=42)	Clozapin	12 Wochen	Risperidon: 1.7 ± 0.9 mg/die OLZ: 11.7 ± 6.2 mg/die Clozapin: 210 ± 119.4 mg/die	OLZ: +7.2 ± 6.2 Risperidon: +3.5 ± 5 Clozapin: keine statistische Power	NB	OLZ, Risperidon	0.03

* > 5–7 % from baseline
 NB nicht berichtet
 NS nicht signifikant
 comb Kombinationstherapie

BP bipolare Störung
 -ER extended-release (verzögerte Abgabe)
 mono Monotherapie

PBO Placebo
 Li Lithium
 OLZ Olanzapin
 LTG Lamotrigin

VPA Valproinsäure
 CBZ Carbamazepin
 TPM Topiramat
 GBP Gabapentin

IMI Imipramin
 MCB Moclobemide
 OXC Oxcarbazepin
 OFC Olanzapin-Fluoxetin Kombination

Tabelle 1.6 (Fortsetzung IV): Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
Calabrese et al., 1999	Ambulante, depressive BP-I Pa- tienten (n=195)	LMG	7 Wochen	LMG: 50 mg/die LMG: 200 mg/die	LMG (50 mg/die): –0.4 LMG (200 mg/die): 0 PBO: +0.2	NB	PBO	NB
Calabrese et al., 2000	Rapid cycling bipolar I oder II Störung (n=324)	LMG	26 Wochen	LMG: 100–200 mg/die	LMG: +1.1 PBO: –0.3	NB	PBO	NB
Wang et al., 2002	22 ambulante BP-I or II Patienten	GBP	12 Wochen	1725 mg/die	+0.9 ± 3.1	NB	Baseline	NS
Chengappa et al., 2002	214 Patienten: 123 Männer und 91 Frauen	Li, VPA, TPM	12 Monate	NB	Li: +6.3 VPA: +6.4 TPM: –1.2	NB	NB	<0.001
Weisler et al., 2004	204 Patienten (manisch/gemischt), n=101 behandelt mit ER-CMZ, n=103 behandelt mit Placebo	ER-CBZ	3 Wochen	400–1600 mg/die	ER-CBZ: +1.1 PBO: –0.1	keine	PBO	NB
Keck et al., 2006	76 kürzlich hospitalisierte bipolare Patienten, manische oder gemischte Episode	Aripirazol	26 Wochen	15 or 30 mg/die	Aripirazol: 1.7 ± 0.8 PBO: 0.5 ± 0.8	Aripirazol: 13 PBO: 0	PBO	0.02
DeIbello et al., 2002	Pädiatrische Patienten (n=15)	Quetiapin	6 Wochen	Quetiapin: 432 mg/die VPA: 104 g / ml	Quetiapin: 4.2 ± 3.2 VPA: 2.5 ± 2.1	NB	VPA	NS

Legende siehe vorherige oder nächste Seite.

Tabelle 1.6 (Fortsetzung V): Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
DeBello et al., 2006	Pädiatrische Patienten mit Moods- tabiliser-Monotherapie (n=40)	VPA	4 Wochen	101 g / ml	VPA: 3.6 ± 6.0 Quetiapin: 4.4 ± 5.0	NB	Quetiapin	NS
Wagner et al., 2006	Pädiatrische Patienten (n=55)	OXC	7 Wochen	1515 mg/die	OXC: +0.83 PBO: -0.13	NB	PBO	0.025
DeBello et al., 2005	Pädiatrische Patienten (n=29)	TPM	4 Wochen	278 ± 121 mg/die	TPM: -1.8 ± 2.0 PBO: 0.9 ± 1.4	TPM: -2.7 PBO: 1.4	PBO	<0.001
Frankenburg et al., 2002	n=30 Frauen mit bipolaren Stö- rungen und komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung	VPA	6 Monate	50–100 mg/l	VPA: 1.1 ± 2.5 PBO: 0.1 ± 1.8	VPA: 1.9 ± 3.9 PBO: 0.1 ± 3.1	PBO	NS
Bowden, Swann et al., 2006	n=377 mit einer manischen Episo- de	VPA-ER	21 Tage	3057 mg	VPA-ER: 1.8 PBO: 0.5	VPA-ER: 9 PBO: 3	PBO	0.036
Zajecka et al., 2002	120 BP-I Patienten, hospitalisiert mit akuter, manischer Episode	VPA	12 Wochen	VPA: 2115 mg/die OLZ: 14.7 mg/die	VPA: 2.5 OLZ: 4	NB	OLZ	OLZ > VPA 0.049
Khanna et al., 2005	290 BP Patienten mit aktueller manischer/gemischter Episode	Risperidon	3 Wochen	1–6 mg/die	Risperidon: 0.06 PBO: 0.07	NB	PBO	NB

* > 5–7 % from baseline
 NB nicht berichtet
 NS nicht signifikant
 comb Kombinationstherapie

BP bipolare Störung
 -ER extended-release
 (verzögerte Abgabe)
 mono Monotherapie

PBO Placebo
 Li Lithium
 OLZ Olanzapin
 LTG Lamotrigin

VPA Valproinsäure
 CBZ Carbamazepin
 TPM Topiramat
 GBP Gabapentin

IMI Imipramin
 MCB Moclobemide
 OXC Oxcarbazepin
 OFC Olanzapin-Fluoxetin Kombination

Tabelle 1.6 (Fortsetzung VI): Zusammenfassung der Studien, welche Gewichtsveränderungen bei Patienten mit bipolaren Störungen berichten (Torrent et al., 2008, S. 7–9)

Referenz	Population	Medi- kament	Dauer	Dosis	Mittlere Gewichtszunahme (kg)	Häufigkeit der Gewichts- zunahme (%)*	Vergleich	Signifikanz (p)
Yatham et al., 2003	Akut manische Patienten mit Moodstabilisern, randomisiert in Risperidon (n=75) oder PBO (n=76)	Li, CBZ, VPA	3 Wochen	Risperidon: 4 mg/die	Risperidon: 1.7 PBO: 0.5	NB	Risperidon, PBO	0.012
Vieta et al., 2003	58 BP-I manische Patienten	Risperi- don, TPM	12 Monate	Risperidon: 2.7 ± 1.7 mg/die TPM: 236.3 ± 138.1 mg/die	−1.1 ± 0.4	NB	Baseline	NB
Vieta, Bourin et al., 2005	n=347	Aripirazol	12 Wochen	Aripirazol: 15 mg/die Haloperidol: 10 mg/die	Aripirazol: +0.27 Haloperidol: −0.10	NB	Haloperidol	NS
Vieta, Ros et al., 2005	20 manische Patienten	Amisulprid	6 Wochen	80 mg/die	0.4 ± 0.9	NB	Baseline	NS
Tohen et al., 2005	431 BP Patienten (ma- nisch/gemischt)	OLZ	52 Wochen	OLZ: 13.5 mg/die Li: 1003.3 mg/die	OLZ: 1.8 Li: −1.4	NB	Li	<0.001
Silverstone, 2001	156 Patienten mit bipolarer De- pression	MCB	8 Wochen	MCB: 450–750 mg/die IMI: 150–250 mg/die	NR	MCB: 1.2 IMI: 0.1	IMI	NR

* > 5–7 % from baseline BP bipolare Störung PBO Placebo VPA Valproinsäure IMI Imipramin
 NB nicht berichtet -ER extended-release Li Lithium CBZ Carbamazepin MCB Moclobemide
 NS nicht signifikant (verzögerte Abgabe) OLZ Olanzapin TPM Topiramat OXC Oxcarbazepin
 comb Kombinationstherapie mono Monotherapie LTG Lamotrigin GBP Gabapentin OFC Olanzapin-Fluoxetin Kombination

1.1.4. Compliance und Adhärenz

Auch wenn heute eher der Begriff der «Adhärenz» gebräuchlich ist, werden im Folgenden die Begriffe Compliance/Noncompliance ebenfalls verwendet, da diese in der bisherigen Forschung vorherrschend sind. Auf den Wandel, der hinter den Begriffen steht – Compliance, bei welcher der Patient als passiver Empfänger der Anweisungen des Arztes betrachtet wird, hin zur Adhärenz, in der von einer stärker partnerschaftlich orientierten Bestimmung der Behandlungsziele ausgegangen wird – wird hier nicht weiter eingegangen. Die WHO (2003) definiert Adhärenz wie folgt:

«The extent to which a person's behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes – corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider.»

Colom, Vieta, Tacchi und Kollegen (2005) tragen daneben folgende Unterscheidungen und Definition von Non-Adhärenz zusammen: *Full non-Adhärenz* (Patienten nehmen keine Medikation ein), *selective non-Adhärenz* (Patienten nehmen Medikation nur in der Akutphase ein oder beschränken sich auf ein Medikament), die häufig vorkommende *intermittent Adhärenz* oder *incomplete Adhärenz* (Patienten stimmen der Medikationseinnahme grundsätzlich zu, erlauben sich aber Pausen), *late Adhärenz* (Patienten nehmen Medikation nach anfänglicher Verweigerung), *late non-Adhärenz* (nach zwei bis drei Jahren wird eine Phasenprophylaxe abgebrochen), *abuse* (es wird mehr als die verschriebene Menge eingenommen, sehr häufig bei Benzodiazepinen, aber auch bei Antidepressiva und Moodstabilizern) und schliesslich die *behavioral non-Adhärenz*, welche sich auf die empfohlene Veränderung von Verhaltensweisen bezieht, z.B. der Einhaltung von einem regelmässigen Tages- und Schlafrhythmus oder dem Verzicht von Substanzabusus. Die unregelmässige Einnahme der Medikamente oder das zu frühe Absetzen scheint vor allem die Hospitalisierungsnotwendigkeit, d.h. die Schwere von Episoden zu erhöhen, weniger die Anzahl der Episoden (Colom et al., 2000), sie erschwert die Behandlung aktueller Krankheitsphasen und verursacht zusätzliche Kosten (z.B. Colom, Vieta, Tacchi et al., 2005).

In der psychopharmakologischen Behandlung findet sich eine sehr hohe Noncompliance von 20 % – 60 %, was sich auch mit der Einführung neuer Medikamente nicht signifikant verändert hat (Colom, Vieta, Tacchi et al., 2005; Lingam & Scott, 2002; Colom et al., 2000; Keck et al., 1997; Keck et al., 1996; Goodwin & Jamison, 1990). Ein Drittel von 98 affektiv erkrankten Patienten (20 unipolar, 78 bipolar) schafften es nicht, mindestens 70 % ihrer verschriebenen Moodstabilizer (Lithium, Carbamazepin, und/oder Valproat) einzunehmen (Scott & Pope, 2002a). Scott und Pope (2002b) beobachteten in ihrer prospektiven Studie bei den Patienten, die nur teilweise die Medikation einnahmen und einen suboptimalen Plasmaspiegel aufwiesen, signifikant mehr Einweisungen (81 %) innerhalb von 18 Monaten, als bei Patienten, die regelmässig ihre Medikamente nahmen (9 %). Sie

betonen, dass Einstellungen und Verhalten bessere Prädiktoren für die Adhärenz darstellten, als Nebenwirkungen der Medikamente. Weiden und Kollegen (2004) betrachteten in ihrer Stichprobe aus 239 Schizophreniepatienten (selbst berichtet), welche per Fragebogen Auskünfte über Compliance und Gewicht machten, nicht nur das Gewicht, sondern auch den Stress und die Einstellung zum Gewicht. Sie fanden als Prädiktoren einen positiven, linearen Zusammenhang zwischen Gewicht und Noncompliance: Adipöse stoppten am häufigsten ihre Medikation, sie waren mehr als zweimal so häufig noncompliant als normalgewichtige Patienten, welche die beste Compliance zeigten, Übergewichtige lagen in ihrer Compliancerate dazwischen. Die für den aktuellen Gewichtsstatus kontrollierte Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Stress mit dem Gewicht und Noncompliance zeigte sogar einen noch stärkeren positiven Zusammenhang. Stress mit dem Gewicht sowie das (Über-)Gewicht waren die einzigen Prädiktoren, welche für Noncompliance in dieser Stichprobe gefunden wurden.

In einer Untersuchung von Keck und Kollegen (Keck et al., 1996) waren 64 % der manischen Patienten noncompliant, die Medikamenteneinnahme war bei sehr starker manischer Symptomatik sowie bei einer Kombinationsbehandlung mit mehreren Moodstabilizern besonders schlecht. Bei einer Follow up Untersuchung von Patienten mit manischer oder gemischter Symptomatik waren sogar 71 % etwas oder völlig noncompliant (Keck et al., 1997). Patienten nannten in dieser Studie als häufigsten Grund der nicht erfolgten Einnahme, dass die Medikation nicht notwendig sei. Positive Zusammenhänge wurden ausserdem bezüglich des männlichen Geschlecht und bestimmten Kombinationsbehandlungen beschrieben. In der Praxis wird als häufiger Grund eine (befürchtete oder tatsächliche) Gewichtszunahme genannt, aber auch andere Nebenwirkungen wie Benommenheit oder Erektionsstörungen werden als sehr belastend beschrieben bzw. teilweise aus Scham dem behandelnden Arzt verschwiegen. Die Nebenwirkung einer pharmakoiinduzierten Gewichtszunahme hat nicht nur somatische Auswirkungen und solche auf das körperliche Wohlbefinden: Revicki und Kollegen (2003) fanden negative Korrelationen zwischen der Gewichtszunahme und der Lebenszufriedenheit ($r=-0.43$), der generellen Aktivität ($r=-0.39$) sowie Zufriedenheit mit der Medikation ($r=-0.36$). Es lässt sich vermuten, dass Personen mit solchen Nebenwirkungen eine geringere Motivation zur regelmässigen und langfristigen Medikamenteneinnahme aufweisen (vgl. Weiden et al., 2004). Gianfrancesco und Kollegen (2006) beschreiben Unterschiede bezüglich verschiedener Medikamente, sie finden Hinweise auf eine verbesserte Einnahme-Compliance von Quetiapin gegenüber Kombinationsbehandlungen typischer Antipsychotika und einigen atypischen Antipsychotika (z.B. Risperidon und Olanzapin). In einer Studie von Fleck und Kollegen (2005) unter schwarzen und weissen bipolar erkrankten Amerikanern zeigen sich kulturelle Unterschiede: Afro-Amerikaner waren eher aufgrund personenbezogener Faktoren non-

adhärent (z.B. der Angst vor Medikamentenabhängigkeit oder Medikation als Zeichen, erkrankt zu sein), als weisse Amerikaner. Beide Gruppen zeigten insgesamt eine hohe Non-Adhärenz (über 50 %), welche sich auf krankheits- und medikationsbezogene Faktoren zurückführen liessen (über 20 % pro Gruppe verneinten, unter einer bipolaren Störung zu leiden). Krankheitskonzepte, der Glauben an die Richtigkeit der Medikation, der Behandlung und an den Behandler, scheinen einen grossen Einfluss auf die Adhärenz zu haben (z.B. Kleindienst & Greil, 2004). Neben diesen psychologischen Risikofaktoren, einem Mangel an Informationen über bipolare Störungen und bestimmten Überzeugungen werden klinische und demographische Risikofaktoren untersucht: Bezüglich des Alters gibt es widersprüchliche Befunde; Colom und Kollegen (2000) finden eine bei über 60jährigen tendentiell bessere und bei Jugendlichen tendentiell schlechtere Adhärenz. Non-Adhärenz kann durch klinische Faktoren wie Häufigkeit der Hospitalisierungen und vor allem das Bestehen einer komorbiden Persönlichkeitsstörung besser vorhergesagt werden als durch die Art der medikamentösen Behandlung (Colom, Vieta, Tacchi et al., 2005). Keck und Kollegen (Keck et al., 1997) finden signifikante Zusammenhänge zu komorbider Substanzabhängigkeit. Bezüglich des Geschlechts und des Zivilstandes sind die Ergebnisse insgesamt widersprüchlich (vgl. Colom, Vieta, Tacchi et al., 2005).

In der Psychotherapie könnte sich eine behaviorale Non-Adhärenz z.B. an der fehlenden Teilnahme an den Sitzungen oder an einer fehlenden Umsetzung der Behandlungsziele, welche schwieriger nachzuvollziehen wäre, erkannt werden. So zeigt sich in zahlreichen Forschungsgruppen ein hoher Anteil an Non-Completern, welcher jedoch nicht vollständig auf eine Non-Adhärenz zurückzuführen ist und dessen Gründen leider häufig wenig Beachtung geschenkt wird.

Um die Adhärenz zu erhöhen, müssen zunächst die Gründe bekannt sein, d.h. bei einem Patienten kann ein Wechsel der Pharmakotherapie sinnvoll sein, bei einem anderen die Information naher Angehöriger (die eventuell Druck gegen eine Langzeitmedikation ausüben), bei wieder anderen Patienten bedarf es kognitiver Therapie, um relevante Einstellungen zu verändern. Psychoedukation wird von einigen Autoren als der Königsweg zur Verbesserung der Adhärenz (nicht nur bezüglich der Medikamente) angesehen (s. Kapitel 1.1.5.2. und z.B. Colom & Vieta, 2002).

1.1.5. Psychoedukation und psychotherapeutische Behandlung

Seit der Entwicklung von biopsychosozialen Störungsmodellen rücken auch die psychotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der bipolaren Erkrankung in den Vordergrund. Über eine reine Begleitung zur Verbesserung der Einnahmecompliance werden nun Ziele, wie eine Mitbehandlung der grundlegenden Symptome, die Rezidivprophylaxe und eine allgemeine Verbesserung der Le-

benssituation, verfolgt. Die bipolare Erkrankung verläuft chronisch, häufig persistieren (depressive) Symptome zwischen den Episoden, es besteht ein erhöhtes Suizidrisiko und die allgemeine Funktionsfähigkeit und Lebensqualität ist herabgesetzt, was eine langfristige, umfassende Behandlung notwendig macht (z.B. Judd et al., 2005; Swann, 2005).

Es wurden zahlreiche psychotherapeutische Ansätze evaluiert und es zeigte sich schon früh der zusätzliche Nutzen zur (pharmakologischen) Standardtherapie, u.a. eine verkürzte Klinikaufenthaltsdauer, eine Verringerung der Anzahl der Aufenthalte sowie eine verbesserte Medikamentencompliance (Cochran 1984, Glick et al., 1985). Auch konnten Lam, McCrone und Kollegen (2005) in ihrer 30monatigen Studie zeigen, dass zusätzliche Kosten einer Psychotherapie durch die verringerte Hospitalisierungsdauer und geringere Inanspruchnahme anderer Angebote mehr als aufgewogen werden konnten und damit Psychotherapie tendentiell zu einer Kostensenkung führt. Bevor auf einzelne Therapierichtungen und Evaluationen (Kapitel 1.1.5.2.) eingegangen wird, werden allgemeine Aufgaben und Ziele der psychotherapeutischen Behandlung bipolarer Patienten dargestellt.

1.1.5.1. Aufgaben und Ziele von Psychoedukation und Psychotherapie

Erhöhung der Medikamentenadhärenz

In der Akutphase wird die pharmakologische Therapie unterstützt und eine therapeutische Beziehung aufgebaut. Die Erhöhung der Medikamenten-Compliance bleibt durchgängig ein vorrangiges Ziel. Goodwin und Jamison (1990) beschrieben als häufige Faktoren für eine Lithium-Noncompliance: (1) Die eigene Stimmung nicht von Medikamenten kontrollieren lassen zu wollen, (2) es abzulehnen, an einer chronischen Krankheit zu leiden, (3) sich für die (regelmässige) Einnahme zu depressiv zu fühlen, (4) die Nebenwirkungen nicht zu tolerieren. Die Autoren beschreiben die Rate einer Lithium Noncompliance von 18 % - 53 %. Wie seit langem bekannt ist, werden Medikamente schon früh in der Behandlung abgesetzt (z.B. Shaw 1986), aber vor allem im späteren Behandlungsverlauf sinkt die Medikamentencompliance (z.B. Cochran 1986, Jamison et al., 1979). Ein Grund hierfür könnte die Befürchtung sein, auf hypomane Stimmungen verzichten zu müssen (z.B. Jamison & Akiskal, 1983), aber auch das Unwissen über die Krankheitssymptome und -verläufe und die Rückfallgefahr beim Absetzen der Medikamente. Colom, Vieta, Sánchez-Moreno und Kollegen (2005) zeigten den positiven Effekt von Psychoedukation auf die Stabilität der Lithiumlevel im Serum.

Akzeptanz der Erkrankung durch Betroffene und Familie

Während und nach Abklingen der akuten Symptome ist meist erst eine Auseinandersetzung mit der Erkrankung und deren Konsequenzen für Betroffene und Angehörige möglich. Hier gilt es, über die verschiedenen Stadien zu informieren, entstandene (emotionale und materielle) Schäden zu begrenzen und Bewältigungsstrategien zu vermitteln. Häufig verlieren Betroffene durch ihr verändertes Verhalten in den Krankheitsphasen (vor allem in manischen Phasen) wichtige Bezugspersonen, daher ist die Bewältigung psychosozialer Beeinträchtigungen wichtig, da sie den Verlauf der Erkrankung sonst negativ beeinflussen können (z.B. Johnson & Roberts, 1995). Der so genannte Expressed-Emotion-Index (EE-Index) gibt das Ausmass an Kritik, Feindseligkeit und emotionalem Überengagement von Familienangehörigen an. Ist dieser hoch, so fällt der Behandlungserfolg niedriger aus, als wenn der Betroffene aus einer Familie mit niedrigem EE-Index stammt (Miklowitz et al., 1996; O'Connell et al., 1991). Daher ist die Arbeit mit Angehörigen und ggf. die Veränderung familiärer Interaktionsmuster sinnvoll.

Suizidversuche, kritische Lebensereignisse und psychosoziale Stressoren

Die Faktoren, die bei Suizidversuchen von bipolaren Patienten eine Rolle spielen, sprechen ebenfalls für eine psychotherapeutische Behandlung: psychosoziale Stressoren (z.B. der Verlust einer nahen Bezugsperson oder das Fehlen sozialer Unterstützung) und früherer sexueller Missbrauch hatten in der Studie von Leverich und Kollegen einen höheren Zusammenhang mit Suizidversuchen als genetische und familiäre Variablen (Leverich et al., 2003). Diese Studie zeigt auch den hohen Einfluss kritischer Lebensereignisse auf den Krankheitsverlauf: So berichten Patienten mit Suizidversuchen über mehr kritische Lebensereignisse vor der ersten und der aktuellen Krankheitsepisode, ein Muster stärker werdender manischer Phasen und häufigere Hospitalisationen aufgrund depressiver Phasen sowie ein stärkeres Auftreten von Suizidgedanken. Balázs und Kollegen (2006) beschreiben ein erhöhtes Auftreten von Suizidversuchen bei Patienten mit gemischten Episoden auf der Grundlage einer Bipolar II Störung und fordern zur Suizidprävention eine verbesserte Diagnostik von hypomanen Symptomen (insbesondere psychomotorische Agitiertheit und Gedankenrasen) während einer unipolaren Major Depression. Unklar bleibt, ob diese Symptome auch von Antidepressiva ausgelöst sein können. Der Zusammenhang von stärkeren Gesundheitsproblemen (Leverich et al., 2003) sowie einem höheren Körpergewicht (Fagiolini et al., 2004) bei den Patienten mit Suizidversuchen unterstreicht die Bedeutsamkeit von Interventionen, die auf die körperliche Gesundheit und eine Gewichtsstabilität abzielen.

Krankheitsbewältigung, Symptommanagement und Komorbiditäten

Krankheitsbewältigung und Symptommanagement sind weitere Ziele einer Psychoedukation bzw. Psychotherapie. Hierzu gehört die Einhaltung eines gesunden Schlaf-Wach-Rhythmus sowie einer gesunden sozialen Rhythmik, welche bei Patienten mit bipolaren Störungen gestört sind (Ashman et al., 1999). Ebenso wie die Verbesserung der Rhythmik wird eine Verminderung von sozialer, physischer und psychischer Über- und Unterstimulierung angestrebt, was u.a. mit Hilfe der Life-Chart-Methode, einer strukturierten Selbstbeobachtung, unterstützt wird. Und schliesslich sollte das Erkennen der (individuellen) Frühwarnsymptome trainiert und ein entsprechendes Handeln erprobt werden. Hierbei können Familienangehörige miteinbezogen werden.

Drogen- und Alkoholprobleme beeinflussen den Krankheitsverlauf negativ (Strakowski et al., 2000). Auch andere Komorbiditäten, soziale Defizite oder Schwierigkeiten in der Lebensführung können ebenfalls psychotherapeutisch behandelt werden.

1.1.5.2. Psychotherapieansätze, Therapiemanuale und Therapiestudien Verschiedene Therapieformen greifen obige Ziele und Aufgaben in unterschiedlichem Umfang auf. Beispiele verschiedener Therapieansätze in unterschiedlichen Settings sind (in alphabetischer Reihenfolge, sortiert nach einzel-, familien- oder gruppentherapeutischen Settings) mit Evaluationen in Tabelle 1.8, Tabelle 1.9 und Tabelle 1.10 aufgeführt. Die Psychotherapien wurden jeweils mit einer psychopharmakologischen Behandlung kombiniert (und zum Teil kontrolliert).

Analytische Therapieansätze wurden meist wenig bis gar nicht evaluiert. Davenport und Kollegen verglichen jedoch bereits 1977 die Therapieergebnisse der Standardbehandlung mit Lithium mit einer analytischen Paartherapie, welche neben der Standardbehandlung durchgeführt wurde (s.u.). Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), verhaltenstherapeutisch orientierte Psychoedukation, Familientherapien, Social Rhythm Therapy sowie Therapien, welche die Life-Chart-Methode aufgreifen, sind inzwischen auch bezüglich ihrer langfristigen Wirksamkeit und der Verminderung von Rückfällen gut evaluiert (Scott et al., 2007; Hautzinger & Meyer, 2007; Miklowitz, 2006; Colom & Lam, 2005; Gonzalez-Pinto et al., 2004; Vieta & Colom, 2004; s. Tabellen 1.8 – 1.10).

Ein Behandlungsprogramm, welches sowohl kognitiv-behaviorale, psychoedukative als auch familientherapeutische Ansätze vereint, soll kurz genauer vorgestellt werden. Diese ambulante Behandlung (mit überschaubarem Kostenaufwand) von komorbiden, chronisch erkrankten bipolaren Patienten unterscheidet sich durch die naturalistischen Bedingungen von einigen anderen Studiendesigns (Bauer et al., 2006a,b). Die Grundlage bietet ein patientenorientiertes Behandlungsmodell und umfasst folgende Komponenten: Förderung der Selbstmanagement-Fähigkeiten des Patienten mittels Psychoedukation und Zielsetzungen, expertengestützte Entscheidungshilfen

für die Behandler (praktische Ratgeber, Expertenkonsultationen) sowie eine verbesserte Kommunikation (z.B. über neu installierte elektronische Infrastruktur) und den Einsatz von Krankenschwestern. Diese Caremanagerinnen begleiten den Patienten unter psychiatrischer Supervision und gewährleisten die Kommunikation zum Psychiater. Alle vorher bestehenden Therapien (Medikation, Psychotherapie) werden weitergeführt; ausgeschlossen von der Studie wurden lediglich Patienten mit einer Demenzerkrankung. 330 bipolare Patienten wurden randomisiert, davon nahmen 166 Patienten am *Cooperative Studies Program (CSP) 430 Bipolar Disorders Program* teil (Bauer et al., 1998). Die Patienten im CSP nehmen in Kleingruppen (ca. 6 Teilnehmer) an 60-minütigen, wöchentlichen Sitzungen teil. In Phase 1 erhalten die Patienten in 5 psychoedukativen Sitzungen einen Überblick über die bipolaren Erkrankungen. In der zweiten Phase stellen die Patienten ein individuelles (soziales, Verhaltens-, Freizeit-) Ziel auf (oder mehrere), welches durch die bipolare Erkrankung bisher nicht (wieder) erreicht werden konnte. Dieses Ziel wird genau definiert und gemeinsam mit der Gruppe und dem Leiter mittels verhaltenstherapeutischer Methoden an den individuellen Zielerreichungen gearbeitet. Nach drei Jahren fanden sich in der Gruppe mit zusätzlichem Case-Management und Gruppentherapie folgende Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit der üblichen Behandlung: signifikante Reduktion der Erkrankungsphasen um 6.2 Wochen (signifikante 4.5 Wochen für Manie, nichtsignifikant für Depression); Verbesserungen hinsichtlich sozialer Gesamt-Rollenfunktion (Arbeits-, Elternrolle, keine Unterschiede hinsichtlich Ehe- und Freizeitrollenfunktion) sowie hinsichtlich mentaler Lebensqualität (nicht physischer) und die Zufriedenheit mit der Behandlung war höher. Die Kosten für die CSP-Behandlungen waren im ambulanten Sektor höher, durch die niedrigeren Kosten für stationäre Aufenthalte (wobei die Hospitalisationsdauer im ersten Jahr gleich war, in den folgenden Jahren bei der CSP-Gruppe tendenziell verkürzt), befand die Studie die aufwändigere CSP-Behandlung gegenüber der üblichen Behandlung als kostengünstiger (61398\$ versus 64379\$). Diese Studie umfasst in besonderer Weise die (langfristigen) Vorteile einer Kombinationsbehandlung aus Psychotherapie, Psychopharmakotherapie und Case-Management und wurde daher exemplarisch vorgestellt. In Tabelle 1.7 werden einige Therapiemanuale in englischer und deutscher Sprache aufgeführt, bevor die Tabellen 1.8 – 1.10 Studien die Wirksamkeit und Effizienz von Psychotherapie bei bipolaren Störungen aufzeigen.

Tabelle 1.7: Veröffentlichte Therapiemanuale (in der Reihenfolge des Erscheinungsjahrs) zur Behandlung von Menschen mit bipolaren Störungen

Autoren	Programm / Therapie	Stetting	Ablauf
Bauer & McBride (1996)	Psychoedukation	Gruppe	6 Sitzungen Psychoedukation & fortlaufende Sitzungen bis Erreichung des Ziels
Miklowitz & Goldstein (1997)	Familientherapie	Einzel Familie	21 Sitzungen in 9 Monaten, kein manualisierter Ablauf
Lam, Jones, Hayward & Bright (1999)	Kognitive Verhaltenstherapie	Einzel	Inhalte sind nicht in einem manualisierten Ablauf, 20 Sitzungen
Newman, Leahy, Beck, Reilly-Harrington & Gylulai (2002)	Kognitive Verhaltenstherapie	Einzel	Inhalte sind nicht in einem manualisierten Ablauf, bis zu 50 Sitzungen
Wagner & Bräunig (2004)	Psychoedukation	Gruppe	12 Sitzungen
Meyer & Hautzinger (2004)	Kognitive Verhaltenstherapie	Einzel	20 Sitzungen
Schaub, Bernhard & Gauck (2004)	Kognitive Verhaltenstherapie	Gruppe	12 Sitzungen, Therapiemanual
Basco & Rush (1996, 2005)	Kognitive Verhaltenstherapie	Gruppe	20 Sitzungen
Erfurth A, Dobmeier M & Zechendorf M (2005)	Psychoedukation	Gruppe	Manualisierte Kurzpsychoedukation in 6 Modulen
Jelly R & Elmer O (2005)	Psychoedukation	Gruppe	Gruppentherapieprogramm zur Krankheitsbewältigung

Die englischsprachigen Therapiemanuale wurden zum Teil von den Autoren selbst in randomisiert-kontrollierten Studien evaluiert (Lam et al., 1999: s. Tabelle 1.8: 4.; Miklowitz & Goldstein, 1997: s. Tabelle 1.9: 5. und 7.; Bauer & McBride, 1996. s. Tabelle 1.10: 1), zum Teil von Kollegen (Mixtur aus Basco & Rush, 1996 und Bauer & McBride, 1996: s. Tabelle 1.10: 2. und 3.).

Die Evaluationen deutschsprachiger Therapiemanuale stehen meist noch aus (Ausnahme Meyer & Hautzinger, 2004, s. Tabelle 1.8: 5.). Eine vergleichende Therapiewirksamkeitsstudie ist in Tabelle 1.8 unter 6. aufgeführt. Psychotherapien bei Patienten mit komorbider Persönlichkeitsstörung (Tabelle 1.10: 4.) sowie mit komorbidem Substanzabusus (Tabelle 1.8: 8.) wurden ebenfalls erfolgreich evaluiert.

Tabelle 1.8: Evaluationsstudien für einzeltherapeutische (bei 5. auch paar- und 9. gruppentherapeutische) Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)

Autoren	Therapiemethode, Design, Setting, Teilnehmeranzahl (N), Follow up (F-up), jeweils für die erste Studie	Ergebnisse Kombinationstherapie versus Standard (KT vs ST)
1. Ball, Mitchell, Corry, Skillecorn, Smith & Malhi, 2006	rct, kognitive Verhaltenstherapie, 20x1h & Moodstabilizer versus ST (Anleitung zur Selbstbeobachtung der Stimmung durch den Psychiater), über 6 Monate, n=52, F-up 12	KT > ST: längeres Intervall bis zum depressiven Rückfall, Schwere der Erkrankung bei KT nach Therapie geringer als in ST
2. Cochran (1984)	rct, kognitive Verhaltenstherapie, wöchentlich & Lithium vs Lithium, über 6 Wochen, n=28, F-up 3 und 6 Monate	KT bessere Compliance als ST, weniger Hospitalisierungen, geringerer Abbruch von Lithium gegen ärztlichen Rat
3. Frank, Kupfer, Thase, Mallinger, Swartz, Fagiolini, Grochocinski, Houck, Scott, Thompson & Monk (2005); Frank, Swartz, Mallinger, Thase, Weaver & Kupfer (1999); Frank, Hlastala, Ritenour, Houck, Ming Tu, Monk, Mallinger & Kupfer (1997)	rct, Interpersonal and Social Rhythm Therapy (IPSRT) bei Akuttherapie (A, wöchentlich) und Erhaltungsphase (E, 12 Wochen zweiwöchentliche Sitzungen, danach über 2 Jahre monatlich) vs Clinical Status and Symptom Review treatment (CSSRT) in A und E (gleiche Frequenz) vs IPSRT bei A und CSSRT bei E vs CSSRT bei A und IPSRT bei E, jeweils & Pharmakotherapieprotokollierung, (n=175 (93 nach 2 Jahren) Frank et. al (1999): n=82, Frank et. al (1997): n=38, jeweils gleiches Design	Stabilität der Rhythmen erhöht bei IPSRT in A, keine Unterschiede der Dauer der Akutbehandlung, Pat. mit IPSRT in A aber längere Intervalle bis zum Rückfall, unabhängig von Art der Erhaltungstherapie, keine signifikanten Unterschiede in Symptomatik
4. Lam, Hayward, Watkins, Wright & Sham (2005); Lam, Watkins, Hayward, Bright, Wright, Kerr, Parr-Davis & Sham (2003); Lam, Bright, Jones, Hayward, Schuck, Chris-holm & Sham (2000)	rct, kognitive Verhaltenstherapie (KVT) zur Rückfallprävention für bipolar I Patienten (12 – 18 Sitzungen in 6 Monaten & 2 Sitzungen in den weiteren 6 Monaten) & Medikation vs ST (Medikation & Casemanagement), blind, n=103, F-up 6, 12, 18 Monate Lam et al. (2000): n=25, gleiches Design, F-up 6 Monate	KVT: Abnahme depressiver u. manischer Symptome, weniger Rezidive, bei KVT 110 Tage kürzer in bipolaren Episoden als bei ST (Medikamenten Compliance wurde kontrolliert), besserer Umgang mit Frühwarnsymptomen, verbessertes soziales Funktionsniveau, in den letzten 18 Monaten aber keine signifikante Verbesserung der Rückfallprävention.
5. Meyer & Hautzinger (2005)	rct, kognitive Verhaltenstherapie & Medikation vs supportive Therapie & Medikation, jeweils 20 Sitzungen in 9 Monaten, n=76, Katamnesen nach 3 (6, 12, 24) Monaten	keine signifikanten Unterschiede

KT: Kombinationsbehandlung aus pharmakologischer Standardbehandlung und Psychotherapie/Psychoedukation

ST: pharmakologische Standardbehandlung

rct: randomisiert kontrollierte Studie

N: Teilnehmeranzahl

F-up: Follow up (in Monaten)

Tabelle 1.8 (Fortsetzung I): Evaluationsstudien für einzeltherapeutische (bei 5. auch paar- und 9. gruppentherapeutische) Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)

Autoren	Therapiemethode, Design, Setting, Teilnehmeranzahl (N), Follow up (F-up), jeweils für die erste Studie	Ergebnisse Kombinationstherapie versus Standard (KT vs ST)
6. Miklowitz, Otto, Frank, Reilly-Harrington, Wisniewski, Kogan, Nierenberg, Calabrese, Marangell, Gyulai, Araga, Gonzales, Shirley, Thase & Sachs (2007)	rct, ambulante, intensive Psychotherapie (wöchentlich/alle 2 Wochen, 30 Sitzungen in 9 Monaten, family-focused-therapy, interpersonal, social rhythm therapy oder kognitive Verhaltenstherapie) & Psychopharmakatherapie vs ST (3 Sitzungen in 6 Wochen & Psychopharmakatherapie). 15 beteiligte Einrichtungen, n=293 (163/130), monatliche Untersuchungen über 12 Monate (F-up 3 Monate)	Behandlung mit intensiver Psychotherapie erfolgreicher als ST: Weniger Rückfälle am Ende des Untersuchungsjahrs und kürzere Erkrankungsphasen bei intensiver Psychotherapie, ausserdem während dem Untersuchungsjahr in den monatlichen Messungen bessere Ergebnisse. Kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der drei Formen intensiver Psychotherapie.
Miklowitz, Otto, Frank, Reilly-Harrington, Kogan, Sachs, Thase, Calabrese, Marangell & Ostacher (2007)	Miklowitz et al. (2007): n=152, Ergebnisse nach 9 Monaten, Design s.o.	Patienten mit intensiver Psychotherapie erreichen ein höheres allgemeines Funktionsniveau, Beziehungsfähigkeit und Lebenszufriedenheit, keine Unterschiede in der Erfüllung der Arbeitsrollenfunktion.
7. Perry, Tarrier, Morris, McCarty & Limb (1999)	Psychoedukation über ca. 12 Wochen (7–12 Sitzungen) & Medikation vs ST, n=69, Katamnese nach 6, 12, 18 Monaten (nach der Randomisierung)	KT nicht besser bezüglich depressiver Rezidive, aber signifikant weniger manische Rezidive als bei ST
8. Schmitz, Averill, Sayre, McCleary, Moeller & Swann (2002)	rct, Patienten mit komorbidem Substanzabusus, kognitive Verhaltenstherapie (KVT, 16 × 60 Min.) & Medikamentenmonitoring vs Medikamentenmonitoring (4x 20 Min.) in 9 Monaten, n=46	keine signifikanten Unterschiede, aber mit KVT 60 % Completer vs 33 % bei den Patienten ohne Therapie sowie mit Compliance verbundene tendentielle Verbesserungen in KVT-Gruppe
9. Scott, Paykel, Morriss, Bentall, Kinderman, Johnson, Abbott & Hayhurst (2006)	rct, kognitive Verhaltenstherapie (KVT, 22 Sitzungen in 9 Monaten & Medikation vs ST, n=253, alle 8 Wochen Untersuchung über 18 Monate	Über die Hälfte der Patienten hatten innerhalb der 18 Monate mindestens einen Rückfall, kein signifikanter Unterschied, mit KVT waren weniger beeinträchtigte Patienten (< 12 vorherige Episoden) erfolgreicher als mit ST, aber stark beeinträchtigte (> 12 Episoden) erfolgloser als mit ST
10. Scott, Garland & Moorhead (2001)	rct, kognitive Verhaltenstherapie (KVT über 26 Wochen) vs Wartegruppe, n=42, F-up 6 und 12 Monate	Symptomatik und Funktionsniveau mit KVT signifikant verbessert, im Vergleich zu der individuellen Rückfallrate 18 Monate vor Therapiebeginn, reduzierte sich diese mit KVT in den folgenden 18 Monaten um 60 %

KT: Kombinationsbehandlung aus pharmakologischer Standardbehandlung und Psychotherapie/Psychoedukation

ST: pharmakologische Standardbehandlung

rct: randomisiert kontrollierte Studie

N: Teilnehmeranzahl

F-up: Follow up (in Monaten)

Tabelle 1.8 (Fortsetzung II): Evaluationsstudien für einzeltherapeutische (bei 5. auch paar- und 9. gruppentherapeutische) Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)

Autoren	Therapiemethode, Design, Setting, Teilnehmeranzahl (N), Follow up (F-up), jeweils für die erste Studie	Ergebnisse Kombinationstherapie versus Standard (KT vs ST)
11. Simon, Ludman, Unützer, Bauer, Operskalski & Rutter (2006) Simon, Ludman, Unützer, Bauer, Operskalski & Rutter (2005)	rct, multicomponent intervention program (Programm von Bauer et al., 1996, ca. 27 Sitzungen & monatliche Telefonate bezüglich Stimmung und Medikationseinnahme, Rückmeldungen an Behandler, bei Bedarf Kriseninterventionen) vs ST, über 2 Jahre (Simon et al, 2005 über 1 Jahr), alle 3 Monate Untersuchung, n=441	KT reduziert signifikant die Anzahl manischer Symptome sowie die Dauer manischer Phasen, keine signifikanten Ergebnisse bezüglich depressiver Symptome und der Dauer.
12. Zaretsky, Segal & Gemar (1999)	parallelisierte Gruppen (Alter, Geschlecht): Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) für bipolare Patienten (modifiziert nach Basco & Rush, 1996) vs KVT für unipolare Patienten, mit Lithium oder Moodstabilizern (keine Antidepressiva), über 20 Wochen, n=22, Erhebungen prä/post mit verschiedenen Depressionsverfahren, wöchentlich mit BDI	In beiden Patientengruppen ist die depressive Symptomatik und negatives Denken verbessert, aber bei bipolaren Patienten sind die zugrunde liegenden dysfunktionalen Kognitionen stabiler als bei unipolaren Patienten.

KT: Kombinationsbehandlung aus pharmakologischer Standardbehandlung und Psychotherapie/Psychoedukation

ST: pharmakologische Standardbehandlung

rct: randomisiert kontrollierte Studie

N: Teilnehmeranzahl

F-up: Follow up (in Monaten)

Tabelle 1.9: Evaluationsstudien für familien- und paarthapeutische Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)

Autoren	Therapiemethode, Design, Setting, Teilnehmeranzahl (N), Follow up (F-up)	Ergebnisse Kombinationstherapie versus Standard (KT vs ST)
1. Clarkin, Carpenter, Hull, Wilner & Glick (1998)	rct, Psychoedukation mit Paaren & Medikation vs ST (Medikation) über 25 Sitzungen über 11 Monate, n=46	KT: Compliance besser, Funktionsniveau signifikant höher, KT nicht besser hinsichtlich Symptomlevel (über Medikationseffekt hinaus)
2. Clarkin, Glick, Haas, Spencer, Lewis, Peyser DeMane, Good-ellis, Harris & Lestelle (1990)	rct, Psychoedukation (Familie) für stationäre Patienten & Medikation vs stationäre ST über ca. 51 Tage, mind. 6 Sitzungen, n=21(& 29 unipolare), F-up 6 und 18 Monate	KT im Vergleich zur ST: weniger Symptome nach 6 und 18 Monaten, Hospitalisierungen und Familienbelastungen, bessere Rollenerfüllung und Leistungsfähigkeit
3. Davenport, Ebert, Adland & Goodwin (1977)	Psychodynamische Paarthherapie (4x pro Woche) & Lithium versus Lithium, RCT, n=65, ca. 50 Sitzungen, F-up 2-10 Jahre	KT > ST (unklar, eher keine Signifikanz): bei KT bessere soziale Integration, Ehen intakt, keine Hospitalisationen versus ST: 18 Pat. hospitalisiert, 10 gescheiterte Ehen, 3 Suizide
4. Honig, Hofman, Rozendaal & Dingemans (1997)	Psychoedukation mit Partner (Gruppe) & Medikation vs Wartekontrollgruppe, 6 Doppelstunden 14-tägig, n=52, F-up 3 Monate	KT: Expressed Emotions reduziert; bei geringen Expressed Emotion Scores in Familie weniger Hospitalisierungen, wenige Drop outs
5. Miklowitz, George, Richards, Simeneau & Suddath (2003); Miklowitz, Simeneau, George, Richards, Kalbag, Sachs-Ericsson & Suddath (2000)	rct, familientherapeutische Psychoedukation (family- focused-therapy, FFT, 21 Sitzungen) & Psychopharmaka vs ST (2 Familiensitzungen & ggf. Kriseninterventionen & Psychopharmaka), n=101, 9 Monate Therapie, Studiendauer 1 Jahr (Miklowitz, Simenau et al., 2000) bzw. 2 Jahre/15 Monate F-up (Miklowitz, George et al., 2003) F-up 3 Monate, Studie s.o. (Miklowitz, Simeneau, et al., 2000)	Nach 3 Monaten F-up: Patienten mit FFT weniger depressive Symptome, weniger Rückfälle, längere Intervalle bis Rückfall, beste Ergebnisse bei Familien mit High-Expressed- Emotion-Scores. Nach 2 Jahren (F-up 15 Mon.): Patienten mit FFT weniger Rückfälle, grössere Intervalle bis Rückfall, weniger affektive Symptome und bessere Medikamenten-Adhärenz als Patienten der ST. Kein signifikanter Unterschied in Study-completers (FFT 71 % vs ST 61 %)
Miklowitz, Richards, George, Frank, Suddath, Powell & Sacher (2003) Miklowitz et al. (2007) s.o.	Miklowitz, Richards et al., 2003: Familien- und Einzeltherapie kombiniert (IFIT, n=30, bis zu 50 wöchentliche Sitzungen bei zwei Therapeuten, alternierend Einzel- und Familientherapie) & Medikation vs ST (Kontrollgruppe n=70 als Referenzgruppe aus Miklowitz, Simenau et al., 2000), über 1 Jahr alle drei Monate untersucht	Patienten mit IFIT haben längere Intervalle bis Rückfall und niedrigere Depressionswerte im Vergleich zur Baseline.
6. Miller, Solomon, Ryan & Keitner (2004)	rct, Familientherapie & Lithium vs Lithium über 18 Wochen, n=92 (akut), monatliche Untersuchungen, aufgeteilt in 1. Familientherapie & Medikation (6–10 Sitzungen, 64 % 6 Monate in Studienbehandlung), 2. Multifamiliengruppe & Medikation (6 Sitzungen in der Gruppe, 67 % 6 Monate) oder 3. Medikation (66 % 6 Monate)	keine signifikanten Verbesserungen in den Bedingungen Familientherapie & Medikation und Multifamilientherapie & Medikation gegenüber Medikation allein.
7. Rea, Tompson, Miklowitz, Goldstein, Hwang & Mintz (2003)	Familientherapie (family-focused-therapy FFT von Miklowitz & Goldstein, 1997, 21 x 1h über 9 Monate) vs Einzeltherapie (21 x 30 Min. über 9 Monate) , n=53, alle 3 Monate Erhebungen, F-up bis 15 Monate nach Treatment	FFT-Patienten haben keine Reduktion an Symptomen gegenüber Patienten mit Einzeltherapie nach 2 Jahren, aber signifikant weniger Rezidive / Hospitalisierungen

Tabelle 1.10: Evaluationsstudien für gruppentherapeutische Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)

Autoren	Therapiemethode, Design, Setting, Teilnehmeranzahl (N), Follow up (F-up)	Ergebnisse Kombinationstherapie versus Standard (KT vs ST)
1. Bauer, McBride, Willford, Glick, Kinoshian, Althuler, Beresford, Kilbourne & Sajatovic, 2006a,b Bauer, McBride, Chase, Sachs & Shea 1998	Life Goal Program: Cooperative Studies Program (CSP) bestehend aus manualisierter Psychoedukation und Psychotherapie zur Erreichung von Lebenszielen & Casemanagement mit Expertenunterstützung vs ST, n=306 über 3 Jahre Besonderheiten: hohe Komorbiditätsraten, langer Behandlungsverlauf (chronisch), naturalistisches Design	KT kostenneutral (KT sogar günstiger), KT > ST: geringere Anzahl von Erkrankungswochen (manische signifikant), Verbesserungen in sozialen Rollenfunktionen und mentaler Lebensqualität, höhere Behandlungszufriedenheit
2. Colom, Vieta, Martínez-Arán, Reinares, Goikolea, Benabarre, Torrent, Comes, Corbella, Parramon & Corominas (2003)	rct, kognitiv-verhaltenstherapeutische Psychoedukationsgruppe & Medikation vs unstrukturierte Gruppentherapie & Medikation über 21 Wochen, wöchentliche Sitzungen, monatliche Erhebungen, n=120, F-up 24 Monate	Anzahl der Episoden und Hospitalisationen sowie Dauer der Hospitalisationen bei KT geringer, im Vergleich zur ST bei KT späteres Auftreten von Episoden (depressiven, manischer, hypomanischer, gemischt).
3. Colom, Vieta, Reinares, Martínez-Arán, Torrent, Goikolea & Gastó (2003)	rct, Psychoedukation & Medikation vs ST (Medikation) über 21 Sitzungen, monatliche Erhebungen, n=50 (compliant), F-up 24 Monate	Alle Patienten waren medikamenten-compliant (Voraussetzung), trotzdem KT deutlich überlegen: gebesserte Symptomatik, längere Intervalle bis Rückfall, weniger Rückfälle
4. Colom, Vieta, Sánchez-Moreno, Martínez-Arán, Torrent, Reinares, Goikolea, Benabarre & Comes (2004)	rct, bipolare Patienten mit komorbider Persönlichkeitsstörung erhalten Medikation & entweder Psychoedukation oder unstrukturierte Therapie, n=37,	Patienten mit komorbider Persönlichkeitsstörung mit Psychoedukation längeres Intervall bis Rückfall, weniger manische und depressive Rückfälle, gleiche Anzahl von Hospitalisationen, aber bei KT kürzere Aufenthaltsdauer.
5. Hirshfeld-Becker, Gould, Reilly-Harrington, Cosgrove, Fredman & Sachs (1999)	rct, ambulante, kognitive Verhaltenstherapie (KVT) vs Wartekontrollgruppe (6 Monate Wartezeit), n=30, 11 Sitzungen, wöchentlich, Untersuchung vor, nach Therapie sowie nach drei Monaten	KVT signifikant besser: seltener Episode aufgetreten, bei Therapieende mit KVT Prozent der euthymen Patienten von 35 % auf 65 % erhöht, nach 3 Monaten auf 77 % (in Kontrollgruppe: 41 %, 36 %, 33 %)
6. Shakir et al. (1979), Volkmar et al. (1985)	interaktionelle/ interpersonelle Gruppentherapie & Lithium vs Lithium, 75 Min. pro Woche, ca. 15 Wochen, n=15, post F-up 24	KT im Vergleich zur ST: verbesserte soziale Leistungsfähigkeit sowie Verbesserungen hinsichtlich beruflicher Leistungsfähigkeit

KT: Kombinationsbehandlung aus pharmakologischer Standardbehandlung und Psychotherapie/Psychoedukation

ST: pharmakologische Standardbehandlung

rct: randomisiert kontrollierte Studie

N: Teilnehmeranzahl

F-up: Follow up (in Monaten)

Tabelle 1.10 (Fortsetzung): Evaluationsstudien für gruppentherapeutische Psychotherapiemethoden / Psychoedukation (& Psychopharmaka)

Autoren	Therapiemethode, Design, Setting, Teilnehmeranzahl (N), Follow up (F-up)	Ergebnisse Kombinationstherapie versus Standard (KT vs ST)
7. Van Gent & Zwart (1993)	Gruppentherapie (10 Sitzungen, s. unter 8.) & Lithium vs hoch-strukturierte Psychoedukation (5 Sitzungen) & Lithium, n=35	10 Stunden Therapie überlegen (s. unter 8.), aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppentherapien bezüglich Lithium-einnahme und Hospitalisierungen
8. Van Gent, Vida & Zwart (1988)	Gruppentherapie (Kombination aus Psychoedukation, GT- und VT-Elementen) & Medikation vs Warteliste über 10 Wochen, n=34	Pat. mit Gruppentherapie allgemein verbessert (verbessertes Selbstbewusstsein, weniger Minderwertigkeitsgefühle und weniger verhaltensrelevantes Insuffizienzgefühl)
9. Weiss, Griffin, Kolodziej, Greenfield, Najavits, Daley, Doreau & Hennen (2007)	rct, bipolare Patienten mit komorbidem Substanzabusus, integrierte Gruppentherapie (bipolare Störungen und Substanzabusus) versus Gruppentherapie bezüglich Substanzabusus, über 20 Wochen, n=62, Untersuchung monatlich bzw. prä, nach 3 Monaten, post (5 Monate) sowie F-up nach 3 Monaten	Patienten mit integrierter Gruppentherapie signifikant weniger Tage mit Substanzabusus als Patienten mit Drogentherapie. Die Gruppen hatten keine Unterschiede bezüglich der Erkrankungswochen (bipolare Symptomatik), Patienten der integrierten Gruppentherapie äusserten mehr depressive und manische Symptome.

KT: Kombinationsbehandlung aus pharmakologischer Standardbehandlung und Psychotherapie/Psychoedukation

ST: pharmakologische Standardbehandlung

rct: randomisiert kontrollierte Studie

N: Teilnehmeranzahl

F-up: Follow up (in Monaten)

1.2. Übergewicht, Adipositas und das metabolische Syndrom

Die Adipositas wird von Suter und Vetter (2000) als Pandemie der Jahrtausendwende angesehen. In Deutschland sind ca. 20 % der Erwachsenen adipös, d.h. sie haben einen Body Mass Index über 30 kg/m^2 (BMI, Körpergewicht durch quadrierte Körpergrösse, kg/m^2). In den Industriestaaten stieg während der letzten Jahrzehnte die Rate der Menschen an, die übergewichtig oder adipös sind. Vor allem mit einer abdominalen Fettverteilung (auch Bauchfett, zentrale Adipositas) und damit einem hohen viszeralen Fettanteil, sind kardiovaskuläre Risikofaktoren assoziiert, die als metabolisches Syndrom bezeichnet werden. Im Folgenden werden die international gängige Klassifikation von Übergewicht, die Definition des metabolischen Syndroms sowie die Epidemiologie dargestellt.

1.2.1. Klassifikation von Übergewicht und Adipositas

Die in Tabelle 1.11 dargestellten Cutoffs sind als internationale Klassifikation sinnvoll, es werden jedoch darüber hinaus nationale Klassifikationen diskutiert (mit Cutoffs bei 23.0, 27.5, 32.5 und 37.5 kg/m^2), da die gesundheitlichen Risiken beispielsweise in asiatischen Populationen stark von den allgemeinen Empfehlungen abweichen können (Barba et al., 2004).

Tabelle 1.11: Die WHO (1999) Klassifikation von Übergewicht bei Erwachsenen

Klassifikation	Body Mass Index (kg/m^2)
Untergewicht	< 18.5
Normalgewicht	$\geq 18.5 - 24.9$
Übergewicht	$\geq 25.0 - 29.9$
Adipositas Grad I	$\geq 30.0 - 34.9$
Adipositas Grad II	$\geq 35.0 - 39.9$
Adipositas Grad III	≥ 40.0

Allgemein wird ab einem BMI von 25 kg/m^2 (Übergewicht) von erhöhten gesundheitlichen Risiken ausgegangen, bei Adipositas Grad I sind moderate, bei Grad II schwere und bei Grad III sehr schwere medizinische Komplikationen zu erwarten.

1.2.2. Das metabolische Syndrom – Definition und Kriterien

Definitionen

Eine bauchbetonte (androide) Fettverteilung weist gegenüber einer hüftbetonten (gynoiden) vermehrte gesundheitliche Risiken auf, Foreyt (2005) bezeichnet das hiermit häufig assoziierte meta-

bolische Syndrom als «*Disease of the new millennium*», was die Gesundheitsgefährdung (vor allem hinsichtlich Insulinresistenz, Diabetes, koronarer Herzerkrankungen und Infarkten) der unter diesem Begriff zusammengefassten stoffwechselassoziierten, vaskulären Risikofaktoren verdeutlicht. Weitere Begriffe für das Syndrom sind «*Syndrom X*», «*Reaven syndrom*» oder das «*tödliche Quartett*», letztere Bezeichnung verweist auf das gemeinsame Auftreten der 4 Risikofaktoren:

- Adipositas vom androgenen Typ (auch «Apfelform», viscerale, zentrale oder abdominale Adipositas)
- Diabetes mellitus Typ II
- Hyperlipoproteinämie (Hypercholesterinämie bei erniedrigtem HDL und erhöhtem LDL, Hypertriglyceridämie)
- Hypertonie

Als fünfter Faktor wird das Auftreten von einer Hyperurikämie beschrieben. Ebenso wird eine vermehrte Gerinnungsneigung berichtet.

Die neuste Definition für das metabolische Syndrom wurde 2005 von der International Diabetes Federation (IDF, Alberti et al., 2005, s. Tabelle 1.12) vorgelegt, in der Forschung am verbreitetsten ist bisher die Definition des American National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III, 2001, s. Tabelle 1.12). Die beiden Definitionen sind insgesamt vergleichbar, die ATP-III Kriterien beinhalten jedoch höhere Taillenumfänge und es ergeben sich Unterschiede in den Prävalenzen und der Aussagekraft bezüglich der Vorhersage eines erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II oder kardiovaskulärer Ereignisse. In Tabelle 1.12 sind alle Kriterien (sowie diejenigen nach der WHO, 1999) im Überblick dargestellt.

Tabelle 1.12: Definitionen des metabolischen Syndroms

Bedingungen, Kriterien	WHO (1999)	NCEP-ATP-III, 2001	IDF, 2005
Bedingungen	Zusätzlich zur Glukoseintoleranz, beeinträchtigter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus und/oder Insulinresistenz bestehen zwei oder mehr der folgenden Kriterien:	Drei oder mehr der folgenden fünf Kriterien müssen erfüllt sein:	Zusätzlich zur viszeralen Adipositas (s.u.) müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:
Viszerale Adipositas, Taillenumfang	bei einem BMI über 30 kg/m ² wird von viszeraler Adipositas ausgegangen	> 102 cm (Männer) > 88 cm (Frauen)	≥ 94 cm (Männer) ≥ 80 cm (Frauen), s. Tabelle 1.13 zu ethnischen Unterschieden, bei einem BMI über 30 kg/m ² wird von viszeraler Adipositas ausgegangen
WHR (waist-to-hip-ratio: Verhältnis des Taillenumfanges zum Hüftumfang)	WHR > 0.90 bei Männern > 0.85 bei Frauen,		
Hypertonie systolischer - diastolischer Blutdruck	≥ 160 mmHg ≥ 90 mmHg	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg
Dislipidämie Erhöhte Plasmalipidgehalte	≥ 150 mg/dl (≥ 1.7 mmol/l)	≥ 150 mg/dl (≥ 1.7 mmol/l)	> 150 mg/dl (> 1.7 mmol/l)
Vermindertes HDL-Cholesterin			
Männer	< 35 mg/dl (< 0.9 mmol/l)	< 40 mg/dl (< 1.0 mmol/l)	< 40 mg/dl (< 1.03 mmol/l)
Frauen	< 39 mg/dl (< 1.0 mmol/l)	< 50 mg/dl (< 1.3 mmol/l)	< 50 mg/dl (< 1.29 mmol/l)
Glukoseintoleranz/ Nüchternblutzuckerwert	Glukoseintoleranz, beeinträchtigte Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus und/oder Insulinresistenz	Nüchternblutglukose ≥ 110 mg/dl (≥ 6.1 mmol/l)	Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II oder Nüchternblutglukose ≥ 100 mg/dl (≥ 5.6 mmol/l), dann Glukosetoleranztest empfohlen, aber nicht notwendig
Microalbuminurie	albumin-to-creatin-ratio ≥ 20 mg/g		

Kriterien des metabolischen Syndroms (Tabelle 1.12) und deren Messung

Das Bauchfett wird heute am effizientesten mit der Messung des Taillenumfanges bestimmt (Mitte zwischen unterster Rippe und Beckenkamm, etwa Nabelhöhe). Früher wurde auch der Quotient zwischen Taillen- und Hüftumfang (gemessen an breiter Stelle, etwa beim Trochanter major) angegeben. Für Studienzwecke kann das viszerale Fett auch mit einer Magnet-Resonanztomographie (MRT) bestimmt werden (z.B. verwendet von Kahl et al., 2005).

Systolischer und diastolischer Blutdruck werden in Ruhe gemessen.

Aus dem Blutplasma werden folgende Parameter bestimmt, die kurz erläutert werden sollen: Triglyceride sind Speicher für freie Fettsäuren, welche als Energiereserven für z.B. Muskelgewebe, Herzmuskel etc. schnell zur Verfügung stehen. Transportiert werden Cholesterin und Triglyceride umgebaut in Lipoproteinkomplexen, welche je nach ihrer Dichte in fünf Hauptklassen eingeteilt werden: Chylomikronen, Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL) – diese beiden dienen vor allem dem Transport von Triglyceriden. Die weiteren werden als Low-Density Lipoproteine (LDL), Intermediate-Density Lipoproteine (IDL) und High-Density Lipoproteine (HDL) bezeichnet, wobei die LDL und HDL den Transport des Cholesterins sicherstellen. Das Cholesterin nimmt mit dem LDL seinen Weg von der Leber in die Peripherie, das HDL ist für den Abtransport des Cholesterins aus dem Gewebe verantwortlich. Wird dieses Gleichgewicht durch Konzentrationsverschiebungen der Lipoproteine gestört, drohen gesundheitliche Schäden.

Der Blutzucker sollte mit Nüchternblut gemessen werden. Wenn keine achtstündige Nüchternheit vor der Messung möglich ist, können mit der Bestimmung des HbA_{1c} Aussagen über die Höhe des Blutzuckerspiegels der letzten acht Wochen gemacht werden, der Wert wird daher auch als Blutzucker-Gedächtnis bezeichnet (Herold, 2004). Je länger ein hoher Blutzuckerspiegel besteht, desto mehr HbA_{1c} entsteht durch die Glykosylierung, d.h. wenn sich Glukose an eine Hämoglobinkette bindet. Da diese Bindung irreversibel ist, kann der HbA_{1c}-Wert erst sinken, wenn der Glukosegehalt langfristig sinkt und nach drei bis vier Monaten das HbA_{1c} abgebaut und ersetzt wird.

Der Taillenumfang als Mass für abdominelle Adipositas

In jüngster Zeit werden eine einheitliche Definition und unterschiedliche Cutoffs für den Taillenumfang für verschiedene ethnische Gruppen gefordert, da sich unterschiedliche Risiken für Folgeerkrankungen finden. So geben Alberti und Kollegen für die *IDF Epidemiology Task Force Consensus Group* (2005, s. Tabelle 1.13) Taillenumfänge für unterschiedliche ethnische Gruppen an, wobei nicht der Aufenthaltsort sondern die ethnische Zugehörigkeit ausschlaggebend ist. In den USA wird in klinischen Studien die Empfehlung des NCEP-ATP III verwendet.

Tabelle 1.13: Ethnien-spezifische Werte für den Taillenumfang (Alberti et al., 2005)

Ethnische Gruppe	Geschlecht	Taillenumfang
Europäer	Männer	≥ 94 cm
	Frauen	≥ 80 cm
Südasiaten	Männer	≥ 90 cm
	Frauen	≥ 80 cm
Chinesen	Männer	≥ 90 cm
	Frauen	≥ 80 cm
Japaner	Männer	≥ 85 cm
	Frauen	≥ 90 cm
Süd- und Mittelamerikaner (ethnisch)	Empfehlungen für Südasiaten verwenden, bis spezifischere Daten vorliegen.	
Sub-Sahara Afrikaner	Empfehlungen für Europäer verwenden, bis spezifischere Daten vorliegen.	
Ost-Mittelmeer-Bewohner und arabische Bevölkerung im mittleren Osten	Empfehlungen für Europäer verwenden, bis spezifischere Daten vorliegen.	

1.2.3. Gestörte Glukosetoleranz und Insulinresistenz

Die Ursachen für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sind bisher nicht abschliessend geklärt, es werden verschiedene Faktoren vermutet.

Eine gestörte Glukosetoleranz und eine erhöhte Nüchtern-glukose sind im Hinblick auf Folgeschäden von grosser Bedeutung. Sie führen häufig zur Manifestation eines Diabetes mellitus Typ II und erhöhen das Risiko für koronare Herzerkrankungen und Infarkte. Nach der Aufnahme von Kohlehydraten erhöht sich die Plasmaglukose, dies führt durch die β -Zellen des Pankreas zur Freisetzung des Hormons Insulin. Bis der Blutzuckerspiegel nach der Nahrungsaufnahme wieder sinkt, fördert Insulin die Umwandlung und Speicherung der aufgenommenen Nahrungsbestandteile (Glukose, Lipide) in Form von Glykogen und Fett. Bei gesunkener Plasmaglukose wird auch die Insulinausschüttung gehemmt. Z.B. beim Fasten und bei Stress wird mittels der Hormone Glukagon, Adrenalin und Kortisol das Glukogen zu Glukose umgewandelt und ins Blut abgegeben.

Ist die Zuckerzufuhr ständig gesteigert, erhöht sich zunächst die Insulinsekretion (Hyperinsulinämie) und diese kann so zunächst die Glukosekonzentration kompensiert halten. Mit der Zeit nimmt jedoch die Sensitivität und Dichte der Insulinrezeptoren ab, so dass das Insulin nur noch ungenügend wirken kann, die Blutzuckerkonzentration bleibt erhöht (Glukoseintoleranz). Insulinresistenz meint also die verminderte Reaktion des Zielgewebes (Muskel, Leber, Fettgewebe) auf erhöhte Zuckerwerte, was zu einem relativen Insulinmangel führt. Von absolutem Insulinmangel spricht man, wenn nach einer Hyperinsulinämie die β -Zellen des Pankreas so sehr belastet wurden, dass sie zu wenig Insulin produzieren. Auch kurzfristig erhöhte Blutzuckerwerte (z.B. nach dem Essen) sind direkt toxisch für die Inselzellen des Pankreas, was den Übergang in einen

absoluten Insulinmangel beschleunigt (Teufelskreis). Beim Diabetes mellitus Typ II liegen eine oder beide Insulinmangelercheinungen vor.

Das Fettgewebe kann als ein endokrines Organ angesehen werden, da es über die Lipolyse Fettsäuren freisetzt und Adipozytokine bildet. Durch die insulinagonistisch oder insulinantagonistisch auf die Insulinresistenz wirkenden Adipozytokine (Werz, 2003) nimmt das Fettgewebe Einfluss auf die Insulinwirkung und kommuniziert über die freien Fettsäuren und die Adipozytokine mit dem Fettgewebe, der Muskulatur und der Leber. Leptin, Resistin und Tumor-Nekrose Faktor-alpha (TNF- α) reduzieren die Insulinwirkung, wohingegen Adiponectin zu einer Zunahme der Insulinsensitivität führt. Die unterschiedlichen Adipozytenprodukte interagieren mit der pankreatischen Insulinsekretion sowie mit der Appetitregulation und so mit der Energieaufnahme.

Die Insulinresistenz lässt sich mit der «euglycemic and hyperglycemic clamp technique» oder dem oralen oder intravenösen Glukosetoleranztest bestimmen oder sich mittels einem mathematischen Modell der Glukose-Insulin-Interaktion schätzen (Kahl et al., 2005).

Werz (2003) beschreibt die Insulinresistenz als Hauptursache der Hyperglykämie. Ursächlich für diese Störung der Insulin-Insulinrezeptor-Signalkette seien komplexe Mechanismen im Zusammenhang mit einer abdominellen Adipositas sowie eine genetische Disposition. Ob eine Insulinresistenz für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms verantwortlich gemacht werden kann, wird eher angezweifelt (Alberti et al., 2005), so wird nicht bei allen Patienten mit einem metabolischen Syndrom auch eine Insulinresistenz gefunden (Haffner & Cassells, 2003).

1.2.4. Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms

Hoppichler (2004) beschreibt folgende Risikofaktoren:

- Positive Familienanamnese
- Lebensalter bei Männern > 45 Jahre, bei Frauen > 55 Jahre
- Rauchen
- Bewegungsmangel
- Hyperkalorische Ernährung
- Manifeste Diabetes mellitus Typ 2
- Abdominelle Adipositas
- Hypertonie
- Hypertriglyceridämie
- Reduziertes HDL-Cholesterin
- Abnormer Nüchternblutzucker
- pathologische Glukosetoleranz
- Microalbuminurie

Der Bewegungsmangel wird seit langem als eine Ursache der Insulinresistenz und damit der Entwicklung beispielsweise eines Diabetes mellitus beschrieben (z.B. Dugi, 1999). Die Verminderung der Insulinsensitivität durch Bewegungsmangel würde laut Kemmer (2004) vor allem im Muskelgewebe, weniger im Fettgewebe, auftreten. Diese so genannte Down-Regulierung geschehe vermutlich durch eine schwächere Insulinbindung an die Rezeptoren und eine Verminderung der Insulinrezeptorenanzahl. Kemmer (2004) vermutet als weitere Ursachen der erhöhten Insulinresistenz im Gewebe eine verminderte Enzymaktivität und abnehmende Kapillardichte. Dugi (1999) berichtete von einer Untersuchung bei PimaIndianern, einer Bevölkerungsgruppe mit einer der höchsten Inzidenzraten für Diabetes mellitus Typ 2: Körperliche Inaktivität verstärkte das Erkrankungsrisiko um das Dreifache in dieser Population.

Der genetische Einfluss auf Übergewicht variiert laut Eriksson und Kollegen (1997) zwischen 20 und 90 %. Interessanterweise scheinen als Säuglinge gestillte Personen ein geringeres Risiko haben, später eine Adipositas zu entwickeln (Koletzko & von Kreis, 2001).

Meist sei nach Eriksson (1997) jedoch das Übergewicht auf eine ungünstige Energiebalance zurückzuführen, genauer auf eine zu geringe «Energieausgabe» und nicht auf ein Überessen.

An der oben beschriebenen Down-Regulierung kann neben dem Bewegungsmangel auch eine (aufgrund einer hyperkalorischen Ernährung mit erhöhter Aufnahme von Glukose bedingte) chronisch vermehrte Insulinsekretion beteiligt sein, welche zur Abnahme der Insulinrezeptorenanzahl führt. Bei verminderter Rezeptorenzahl erhöht sich der Insulinbedarf und verstärkt mittels einer weiter erhöhten Insulinsekretion die Down-Regulation der Rezeptoren (Kaspar, 2000). Durch die resultierende Hyperglykämie erschöpfen mit der Zeit die β -Zellen, was zur Insulinsekretionsstörung führt.

1.2.5. Epidemiologie in der Allgemeinbevölkerung

Der Anteil Übergewichtiger in den USA ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ist von 45 % (1991) auf 58 % (2001) angestiegen und der Anteil von Adipösen ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) von 1991 mit 12 % auf 20.9 % im Jahr 2001 (Mokdad et al., 2003). In der *National Health and Nutrition Examination Survey* (Flegal et al., 2002), bei welcher Nordamerikaner in Grösse und Gewicht gemessen wurden, zeigten sich grosse Unterschiede hinsichtlich ethnischer Gruppen, vor allem bei den Frauen: Schwarze Frauen zeigten mit einer Prävalenz von 37.2 % die höchste Prävalenz im Vergleich zu weissen Frauen mit 22.4 %.

Die Prävalenz von Übergewicht liegt in den europäischen Ländern zwischen 32 % und 79 % bei den Männern und zwischen 28 % und 78 % bei den Frauen, wobei in Grossbritannien (Schottland), Albanien (Tirana), Herzegowina und Bosnien die höchsten und in Turkmenistan und Usbekistan die niedrigsten Prävalenzen gefunden wurden (WHO, 2007). Die Prävalenz von Adipositas

liegt bei Männern zwischen 5 % und 23 % und bei Frauen zwischen 7 % und 36 %. Im Vereinigten Königreich hat sich basierend auf den repräsentativen Messungen von Grösse und Gewicht die Prävalenz von Adipositas in einem Vierteljahrhundert vervierfacht, für andere Länder liegen Schätzungen lediglich auf der Grundlage selbstberichteter Angaben nationaler und regionaler Untersuchungen vor. Diese Ergebnisse müssen unter dem Blickwinkel der bekannten Wahrnehmungsverzerrung betrachtet werden, dass übergewichtige Menschen (vor allem Frauen) ihr Gewicht tendentiell unter- und untergewichtige Menschen ihr Gewicht überschätzen; die WHO (2007) schätzt, dass die realen Prävalenzen für Adipositas in Europa um 50 % höher liegen könnten.

Bei der WHO MONICA Studie (MONItoring of International Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, Molarius et al., 2000; Seidell, 2005) wurden in den Jahren 1979 bis 1989 (vor allem zwischen 1983 und 1986) sowie zwischen 1989 und 1996 in drei Erhebungen in verschiedenen europäischen Ländern (nicht immer repräsentativ) Daten erhoben. Für die Schweiz (Vaud/Fribourg) ergab sich bei Männern ein Anstieg von 12 % auf 16 %, bei Frauen reduzierte sich der Prozentsatz derjenigen mit einem BMI über 30 kg/m² von 12 % auf 9 %. Im Tessin reduzierte sich der Prozentsatz bei den Männern von 19 % auf 13 % und der Anteil der Frauen erhöhte sich von 14 % auf 16 %. Im europäischen Durchschnitt erhöhten sich die Prävalenzen bei den Männern von 13.7 % auf 17.0 % und bei den Frauen von 16.4 % auf 18.8 %, wobei die Geschlechterverteilung in den meisten Ländern der Europäischen Union gleich verteilt ist (1.07, Varianz 0.56–1.29), in ost- und zentraleuropäischen Ländern (Polen, Russland, Tschechien, Jugoslawien) sind Frauen deutlich häufiger übergewichtig (Verhältnis Frauen zu Männern: 2.03, Varianz 1.27 bis 2.87). In Hauptstädten dieser Länder haben sich die Prävalenzzahlen bei Frauen stabilisiert oder sie sind leicht gesunken. Dieses Verhältnis zeigt sich ebenfalls in einkommensschwachen lateinamerikanischen und afrikanischen Staaten.

Die Ergebnisse der Schweizerischen Gesundheitsbefragung (SGB-Studie, WHO, 2007) von 1992/1993 ergab eine Prävalenz für Übergewicht (BMI $\geq 25 < 29.9$) für Frauen von 17.1 % und für Männer von 33.1 %, in allen Altersgruppen waren Frauen weniger übergewichtig als Männer. Betrachtet man die Entwicklung in den folgenden SGBen (1992, 1997, 2002, 2005), so zeigt sich ein Anstieg der Rate von Übergewichtigen bei den 25- bis 34-Jährigen von 17 % (1992) auf 24 % (2002), die Rate an Adipösen lag im selben Zeitraum in dieser Altersgruppe bei ca. 4 %, junge Menschen (15- bis 24jährig) waren zu ca. 9–10 % übergewichtig. Auch hier sei auf die vermutliche Unterschätzung der Raten hingewiesen, da die Werte erfragt und nicht gemessen wurden. Auch die Ergebnisse der sogenannte «LuftiBus»-Studie (Egger, Wieland et al., 2001; WHO, 2007), in welcher sich zwischen 1993 und 1998 30 598 Personen aus dem Raum Zürich in einem mobilen Bus

hinsichtlich ihrer Lungenfunktion testen liessen und in diesem Zusammenhang Alter und Gewicht erfragt und die Grösse gemessen wurde, ist keine repräsentative Umfrage und die Interpretierbarkeit aufgrund der erfragten Werte ist ebenfalls eingeschränkt. Dennoch können die Ergebnisse aufgrund der hohen Personenanzahl als guter Schätzwert der lokalen Verhältnisse dienen. Die jungen Frauen zeigten ein geringeres Körpergewicht als die Männer, die Prävalenzen glichen sich in der Stichprobe derjenigen älterer Frauen und Männer an oder verschoben sich sogar zu Ungunsten der Frauen. In der Gesamtpopulation wurden bei den Frauen Prävalenzen für Übergewicht von 23.6 % und Adipositas von 7.5 % gefunden, bei den Männern waren 36.6 % übergewichtig und 6.6 % adipös. In dieser Population konnten keine Erhöhungen der Prävalenzen über die Jahre nachgewiesen werden.

Ein interessantes Ergebnis von Molarius (2003) sind die grösser werdenden Unterschiede der Prävalenzen je nach sozialem Status: je ärmer jemand heute in Europa ist, desto höher ist sein Risiko, adipös zu sein. Visscher und Kollegen (Visscher et al., 2002) konnten in den Niederlanden einen Anstieg der Adipositasraten sowie einen inversen Zusammenhang zwischen Bildungsstand und der Prävalenz von Übergewicht aufzeigen. Das zunehmende Übergewicht (einschliesslich Adipositas) bei Kindern und Jugendlichen stellt ein grosses Problem dar. Die Prävalenzen in Europa liegen bei 5 % bis zu 35 % in manchen Ländern, Jungen sind jeweils stärker betroffen als Mädchen (WHO, 2007).

Je nach Definition des metabolischen Syndroms (s.o.) ergeben sich unterschiedliche Forschungsergebnisse, beispielsweise aus der häufig verwendeten Definition der *Adult Treatment Panel III* niedrigere Prävalenzen in asiatischen Populationen als nach der Definition des IDF, nach Ford (2005) zeigte sich auch in den USA eine niedrigere Prävalenz nach den ATP III Kriterien als nach denen des IDF. Saely und Kollegen (2006) zeigten in ihrer prospektiven Studie an 750 Herzpatienten, dass bei Erfüllung der Kriterien des *Adult Treatment Panel III* (ATP III) kardiovaskuläre Ereignisse signifikant vorhergesagt werden konnten, nach der Definition der *International Diabetic Federation* dagegen nicht, d.h. hier werden unterschiedliche Patientengruppen identifiziert und die Definitionen eignen sich in unterschiedlichem Ausmass zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse. Cameron und Kollegen (2004) trugen weltweite Prävalenzen für das metabolische Syndrom zusammen, in Tabelle 1.14 werden die Prävalenzen nach den Kriterien des ATP III wiedergegeben (Cameron et al., 2004).

Tabelle 1.14: Prävalenzen des metabolischen Syndroms nach den ATP III Kriterien (Cameron et al., 2004)

Land	Altersgruppe	Referenz	Prävalenz (%)	
			Männer	Frauen
Indien	> 20	Gupta et al., 2003	7.9	17.5
Indien	20–75	Deepa et al., 2003	36.4	46.5
Iran	> 20	Azizi et al., 2003	24	42
Mexiko	20–69	Aguilar-Salinas et al., 2003	26.6 insgesamt	
Oman	> 20	Al-Lawati et al., 2003	19.5	23.0
Finnland	42–60	Laaksonen et al., 2002	13.7	
Irland	50–69	Villegas et al., 2003	21.8	21.5
Schottland	45–64	Sattar et al., 2003	26.2	
Türkei	> 31	Onat et al., 2002	27.0	38.6
Australien	> 24	Unveröffentlichte Daten	19.5	17.2
Mauritius	> 24	Cameron et al., 2003	10.6	14.7
Frankreich	30–64	Balkau et al., 2003	10	7
Nordamerika (Ureinwohner)	45–49	Resnick et al., 2002	43.6	56.7
Nordamerika (Filipino)	50–69	Araneta et al., 2002		34.3
Nordamerika	> 19	Ford et al., 2002	24.2	23.5
Nordamerika	30–79	Meigs et al., 2003	26.9	21.4
Nordamerika (Weisse, nicht- südameri- kanischer Abstammung)	30–79	Meigs et al., 2003	24.7	21.3
Nordamerika (Mexikaner)	30–79	Meigs et al., 2003	29.0	32.8

1.2.6. Folgen der Adipositas und des metabolischen Syndroms

Aufgrund eines bestehenden Übergewichts geraten viele Frauen, vor allem auch Jugendliche in den Kreislauf von Diäten und einer anschliessenden weiteren Gewichtszunahme («JO-JO-Effekt»). Diäten erhöhen ausserdem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Heisshungeranfällen, im Bereich der Binge-Eating-Störung kann es dadurch zu erheblichen Gewichtssteigerungen kommen. Auf die Aufzählung der zahlreichen Komplikationen aufgrund von Mangelernährung bei Essstörungen wie Bulimia nervosa und Anorexia nervosa und der bei der letzteren Störung massiv erhöhten Mortalitätsrate, soll verzichtet werden.

Nach Stevens und Kollegen (1998) wird die geringste Mortalität in der Population mit einem BMI zwischen 22.0 und 24.9 kg/m² gefunden, in allen Altersgruppen (zwischen 30 und 74 Jahren) steigt das Risiko mit steigendem BMI, im Alter etwas weniger als bei jüngeren Menschen. Mehr noch als das Ausmass des Übergewichts (gemessen in BMI) spielt jedoch die Fettverteilung für medizinische Folgeerkrankungen eine grosse Rolle (s.o.).

Einzelne Symptome des metabolischen Syndroms bergen jeweils ein medizinisches Risiko, vor allem das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko ist deutlich erhöht, eine Kombination der einzelnen Symptome scheint jedoch um ein Vielfaches gefährlicher.

Simon-Vermot & Keller (2000) haben Komplikationen der Adipositas zusammengestellt und diese neben den häufig berichteten metabolischen und statischen Komplikationen um die psychiatrischen und sozialen Folgen erweitert (s. Tabelle 1.15).

Tabelle 1.15: Folgen und Komplikationen von Adipositas (Simon-Vermot & Keller, 2000)

Metabolisch	Statisch
Diabets mellitus Typ 2	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
Dyslipidämie	Adipositas-Hyperventilationssyndrom
Arterielle Hypertonie	Gonarthrose, Coxarthrose
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Rückenbeschwerden
Hyperurikämie	Thromboembolische Erkrankungen
Lebersteatose	Chronisch venöse Insuffizienz
Cholelithiasis	Hautinfektionen, Intertrigo
Polycystisches Ovarienyndrom	Erhöhtes Operationsrisiko
Maligne Neoplasien	
Psychiatrisch	Sozial
Depression	Isolation, Vereinsamung
Neurotische Entwicklung	Diskriminierung (z.B. bei der Arbeit)
Suizidrisiko	Verminderte Körperhygiene
	Einschränkungen im Sexualleben

1.3. Gewichtszunahme bei Menschen mit bipolaren Störungen

Pharmakologisch behandelte Patienten mit bipolaren Störungen sind bis zu 74 % übergewichtig oder adipös (Fagiolini et al., 2005; McElroy et al., 2004). Bereits bei einem moderaten Übergewicht ab einem BMI von 25 kg/m² ist das Risiko, an verschiedenen Stoffwechselstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden oder bösartige Neubildungen zu entwickeln deutlich erhöht (Willett et al., 1999). Fontaine und Kollegen (2001) schätzen sogar, dass die Verhinderung von 492 Sterbefällen durch Suizid pro 100 000 an Schizophrenie erkrankten Patienten unter Clozapineinnahme, durch 416 Sterbefälle aufgrund einer Gewichtszunahme unter antipsychotischer Medikation fast aufgewogen würde. Hierbei sei jedoch darauf verwiesen, dass es sich lediglich um Schätzwerte handelt und Daten von Schizophreniepatienten mit Daten bezüglich Auswirkungen einer Gewichtszunahme bei Menschen aus der Allgemeinbevölkerung verglichen werden (Fontaine et al., 2001).

Die Entstehung und Aufrechterhaltung des Übergewichts wurde häufig mit der gewichtsstei-gernden Nebenwirkung der psychopharmakologischen Behandlung in Zusammenhang gebracht (s. Kapitel 1.1.3.2.). Dieser Erklärungsansatz greift jedoch zu kurz und muss um genetische Vorbelastungen, metabolische Veränderungen, psychopathologische, behaviorale und soziodemographische Faktoren ergänzt werden, will man die Pathogenese des metabolischen Syndroms und Übergewichts bei bipolaren Patienten verstehen und Behandlungsstrategien ableiten. Die Darstellung der Faktoren, welche für die Entstehung und Aufrechterhaltung verantwortlich gemacht werden können, orientiert sich am Biopsychosocial-Behavioral Model of Obesity in Bipolar Disorder (s. Abbildung 1.2), welches Wildes, Marcus und Fagiolini 2006 vorstellten. Dieses Modell führt die Summe der möglichen Faktoren und deren hypothetische Interaktionen auf.

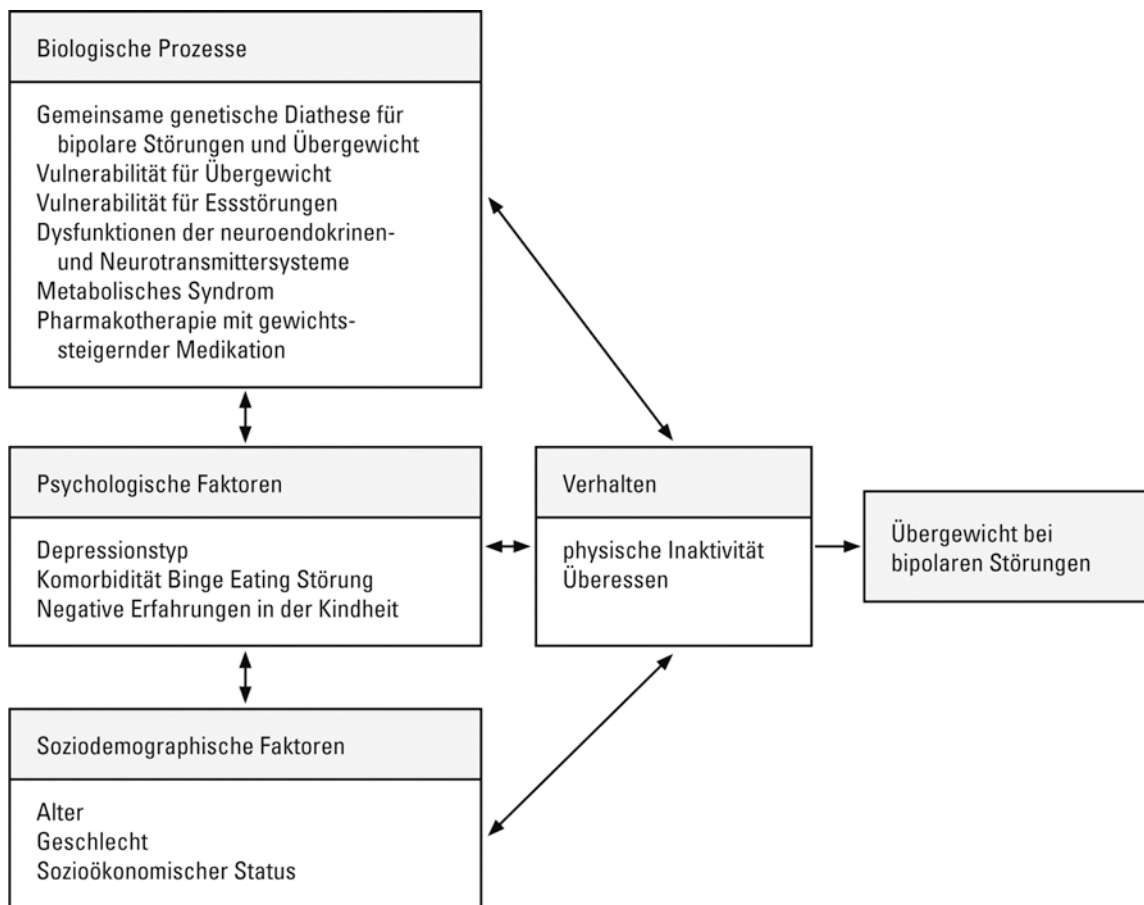


Abbildung 1.2: Biopsychosocial-Behavioral Model of Obesity in Bipolar Disorder (Wildes et al., 2006)

1.3.1. Biologische Prozesse

1.3.1.1. Genetische Faktoren Genetische Faktoren werden im Sinne einer Vulnerabilität sowohl für die Entwicklung einer bipolaren Störung als auch die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas angenommen. Ob es gemeinsame zugrundeliegende Wirkmechanismen gibt, wird noch diskutiert (vgl. Wildes et al., 2006). So vermuten beispielsweise Chagnon und Kollegen (Chagnon et al., 2004), dass das Pro-Melanin-Konzentrationshormon (PMCH) Gen mit der Entwicklung von pharmakoinduziertem Übergewicht zusammenhängt, nicht aber mit normalem Übergewicht. Auf weitere Kandidatengene, welche auf einen Zusammenhang zwischen bipolaren Störungen und Übergewicht deuten könnten, soll hier nicht weiter eingegangen werden (s. z.B. Philibert et al., 2002; Comings et al., 1996).

Menschen mit Übergewicht haben ein höheres Risiko, an einer Depression zu erkranken. Black und Kollegen (1992) beschreiben bei Verwandten ersten Grades von schwer Übergewichtigen eine signifikant erhöhte Lebenszeitprävalenz für depressive Störungen. Weitere Risikofaktoren für Übergewicht, welche ebenfalls genetisch beeinflusst sind (beispielsweise metabolische Veränderungen, Binge Eating Störung, Geschlecht), werden im Folgenden erläutert.

1.3.1.2. Neurotransmitterstörungen und das metabolische Syndrom Regenold (Regenold et al., 2001) vermutet einen intrinsischen Zusammenhang zwischen einem gestörten Glukosemetabolismus und affektiven Störungen. Er untersuchte 243 Krankenakten von stationären, psychiatrischen Patienten (im Alter zwischen 50 und 74 Jahren) und fand eine erhöhte Rate an Diabetes mellitus bei bipolaren Patienten. In der Erforschung von endokrinen Störungen und Neurotransmitterstörungen und dem metabolischen Syndrom bei bipolaren Störungen fehlen bisher prospektive Studien, daher können gefundene Zusammenhänge sowohl als Ursache wie auch als Folge des Übergewichts bei bipolaren Patienten interpretiert werden. Eine weitere Schwierigkeit der Interpretation besteht darin, dass häufig das Gewicht (in Studien zu affektiven Erkrankungen) oder die Stimmung (in Studien zu Übergewicht) nicht kontrolliert wurden. Ähnliche Befunde bezüglich biologischer Unregelmässigkeiten finden sich jedoch sowohl bei Patienten mit Übergewicht als auch bei solchen mit affektiven Störungen.

Leptin – ein Hormon, dass dem zentralen Nervensystem die Grösse der peripheren Fettspeicher signalisiert und hauptsächlich von Fettgewebe gebildet wird – spielt wahrscheinlich bei der Entwicklung von Übergewicht eine Rolle, die genauen Zusammenhänge sowie Gemeinsamkeiten zur bipolaren Störung (z.B. über die vermutete Beteiligung von Leptin am Stresserleben) sind bisher unklar. Ein hoher Plasmaspiegel von Leptin führt über Gegenregulationen im Hypothalamus zu einem verminderten Appetit und damit zu einer Verringerung der Nahrungsaufnahme sowie zu einem Anstieg des Energieverbrauchs – insgesamt nehmen so die Fettspeicher ab. Bei depressiven Patienten wurden erhöhte Leptinlevel gefunden (Rubin et al., 2002; Antonijevic et al., 1998).

Ähnlichkeiten in den Befunden finden sich bei adipösen und bipolaren Patienten bezüglich Dysregulationen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse; z.B. Gold & Chrousos, 2002) sowie in zentralen Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminneurotransmittersystemen. Die Art der Dysregulation in der HPA-Achse bei Übergewicht, besonders in der abdominalen Form, hat grössere Ähnlichkeit zu der Dysregulation bei atypischer als bei melancholischer Depression (Gold & Chrousos, 2002). Das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, eines Diabetes Mellitus Typ II sowie einer abdominalen Fettverteilung sind bei bipolaren Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung sowie gegenüber unipolar Depressiven erhöht (Garcia-Portilla et al., 2008; Fagiolini et al., 2005; Kahl et al., 2005; Basu et al., 2004; Kinder et al., 2004; Elmsie et al., 2001; Regenold et al., 2002). Hierbei ist jedoch die Interpretation von Ursache und Wirkung aus oben genannten Gründen ebenfalls schwierig. Ähnlichkeiten zwischen Patienten mit affektiven Störungen und solchen mit Übergewicht bestehen auch bezüglich einzelner Faktoren des metabolischen Syndroms einschliesslich Insulinresistenz (Ford & Giles, 2003; Rasgon et al., 2003). Horsten und Kollegen (1997) konnten bei gesunden schwedischen Frauen einen signifi-

kanten Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und vermindertem HDL-Cholesterin nachweisen.

Kahl und Kollegen (2005) untersuchten viscerale Fettanteile, Insulinresistenz, Veränderungen in Kortisol und Zitokinen bei depressiven Frauen vor der Menopause, mit und ohne komorbider Borderline Persönlichkeitsstörung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Da ein hoher Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsstörungen und depressiven Episoden besteht, erhob Kahl die Daten von depressiven Probandinnen ohne Konfundierung durch zugrundeliegende Persönlichkeitsstörungen. Trotz gleicher BMIs in den Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe, fanden sich signifikante Unterschiede in den viszeralen Fettanteilen zwischen der Gruppe der depressiven Patientinnen mit komorbider Borderlinepersönlichkeitsstörung und der Kontrollgruppe und in geringerem Ausmass zwischen den depressiven Frauen und der gesunden Vergleichsgruppe. Kahl verglich seine Ergebnisse mit denen von Thakore und Kollegen (1997), welcher ebenfalls bei jungen, depressiven Frauen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöhte abdominale Fettanteile fand. Weber-Hamann und Kollegen (2002) fanden diesen globalen Unterschied bei depressiven Frauen nach der Menopause im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nicht, doch sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Anteil intra-abdominalen Fetts und der Kortisolkonzentration. Die Rolle des Kortisols bei den metabolischen Veränderungen und denen des Fettanteils bei Depressiven ist weiterhin unklar, so zeigt sich der bei Weber-Hamann und Kollegen (2002) gefundene Zusammenhang bei Kahl und Kollegen (2005) nicht. Die Ergebnisse von Kahl und Kollegen (2005) beziehen sich auf unipolar Depressive und sind möglicherweise auf Menschen mit bipolaren Störungen nur bedingt übertragbar. Rasgon und Kollegen (2007) fanden entgegen Kahls Ergebnissen bei bipolaren Patientinnen Hinweise auf einen niedrigeren Kortisolspiegel. Rybakowski und Twardowska (1999) zeigten bei einem Vergleich zwischen bipolar depressiven Patienten und unipolar depressiven Patienten Unterschiede in der Kortisolkonzentration: In der akuten depressiven Phase hatten bipolare Patienten signifikant höhere Kortisolkonzentrationen im Vergleich zu unipolar Erkrankten, Gleiches galt für die Patientengruppen in Remission. Die Autoren führen die Unterschiede auf eine erhöhte HPA-Achsen Dysregulation bei bipolaren Patienten zurück.

1.3.1.3. Gewichtssteigernde Effekte der Psychopharmakotherapie – Erklärungsansätze

Menschen, die aufgrund einer schweren psychiatrischen Erkrankung Psychopharmaka einnehmen, haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, übergewichtig zu werden und ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Über das Ausmass der Gewichtszunahme bei unterschiedlichen Medikamenten informiert das Kapitel 1.1.3.2. der vorliegenden Arbeit ausführlich.

Verschiedene Erklärungen, warum es bei der Einnahme von Psychopharmaka zu einer Gewichtszunahme kommt, sollen im Folgenden erörtert werden: Zunächst wird kurz auf die Veränderungen im Leptinlevel sowie in den Transmittersystemen eingegangen, später werden der veränderte Appetit und das Auftreten von Heisshungerattacken beleuchtet. Welche Rolle das Hormon Leptin genau bei der Gewichtszunahme durch Psychopharmaka spielt, ist noch ungeklärt. So nimmt McIntyre (McIntyre et al., 2003) an, dass die Gewichtszunahme als ein multifaktorieller Phänotyp zu verstehen ist. Er fand unter der zusätzlichen Gabe (zu Lithium oder Valproat) von Olanzapin und Risperidon in seiner sechsmonatigen, prospektiven Untersuchung an 21 bipolaren Patientinnen und Patienten einen signifikanten Gewichtsanstieg (Olanzapin signifikant stärkerer Anstieg) und parallel hierzu einen signifikanten Anstieg des Leptinlevels (signifikant gestiegen nach 4 Monaten). Aufgrund des parallelen Anstiegs von Gewicht und Leptinlevel folgert er, dass neuere Antipsychotika verschiedene Prozesse in Gang setzen, zunächst den Appetit steigern, es dann zu einer positiven Energiebilanz komme und schliesslich in einer dauerhaften Gewichtszunahme ende. Kraus und Kollegen (Kraus et al., 1999) überprüften bei schizophrenen Patienten über 4 Wochen die Leptin-Plasmalevel: Unter der Gabe von Clozapin stieg die Konzentration ab der ersten Woche an, ab der zweiten auch unter Olanzapin. Keine Veränderungen zeigten pharmakologisch nicht behandelte Patienten und solche unter Haloperidol. Es kam bei den letzten beiden Gruppen zu keiner Gewichtszunahme, unter Olanzapin und Clozapin nahmen die Patienten an Gewicht zu.

Von trizyklischen Antidepressiva ist hingegen bekannt, dass es auch ohne Veränderung der Leptinkonzentration im Plasma zu einer Gewichtszunahme kommen kann (Hinze-Selch et al., 2000), d.h. bei Antipsychotika sind vermutlich noch weitere Faktoren für die Gewichtsveränderung verantwortlich als der erhöhte Leptinlevel.

Neurotransmittersysteme sind an der Regelung von Appetit und Sättigung beteiligt, dabei scheinen histaminerge, β -adrenerge, dopaminerge und 5HT-serotonerge Signale Sättigung zu vermitteln und α -adrenerge Signale den Appetit zu steigern. Diese Theorien sind jedoch zu vereinfacht, es wurden auch gegenteilige Befunde in Tierversuchen gefunden. Heute geht man davon aus, dass die Hunger- und Sättigungssignale, die in der Grosshirnrinde ankommen, in einem Netzwerk von verschiedenen Neurotransmittern, Zytokinen und Hormonen entstehen.

1.3.2. Psychologische Faktoren

Drei Faktoren sollen in diesem Kapitel betrachtet werden: Die Rolle der bipolaren Symptomatik als Risikofaktor einer Gewichtssteigerung, die Komorbidität von Binge-Eating und anderen Essstö-

lungen bei bipolaren Patienten und Befunde zu frühkindlichen Stressoren, welche sich auf metabolische Veränderungen und damit auf die Gewichtsentwicklung auswirken können.

1.3.2.1. Risikofaktor bipolare Symptomatik Judd und Kollegen (2003) haben in ihrer prospektiven Studie gezeigt, dass Patienten mit einer bipolar II Störung (im Durchschnitt über 13 Jahre untersucht), mehr als die Hälfte der Zeit symptomatisch sind (53,9 % der Beobachtungswochen). Sie beschreiben fast ausschliesslich depressive Symptome (50,3 % der Wochen), nur in 1,3 % der Wochen geben sie überwiegend hypomanische und in 2,3 % der Wochen gemischte oder cycling Symptome an. Trotz der oben angemerkten Vorsicht bei der Übertragbarkeit von Ergebnissen von unipolaren auf bipolare Patienten, scheint die depressive Symptomatik auch bei bipolaren Patienten ein Prädiktor für die Entwicklung von Übergewicht zu sein. So konnten Fagiolini und Kollegen (2002) bei 50 bipolaren Patienten nachweisen, dass die Anzahl vorheriger depressiver Episoden die Wahrscheinlichkeit von Übergewicht und Adipositas zu Beginn der Studie erhöhte. Sie konnten darüber hinaus aufzeigen, dass der Grossteil der Gewichtszunahme während der Akut-, nicht während der einjährigen Erhaltungsphasen stattfand. Bei den normalgewichtigen Patienten war die Wahrscheinlichkeit, mehr als 5 % ihres Ausgangs-BMIs zuzunehmen, signifikant erhöht, wenn sie mit einem depressiven Zustandsbild im Vergleich zu einem manischen oder gemischten in die Studie aufgenommen wurden. Die Patienten, welche in der Akutphase mehr als 5 % ihres Ausgangs-BMIs abnahmen, befanden sich alle zu Beginn in einer manischen Episode. Fagiolini und Kollegen (2003) fanden folgende klinische Zusammenhänge bei 62 adipösen Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$): Diese Patientengruppe hatte mehr depressive und manische Episoden in der Vorgeschichte erlebt, sie wies schwerere und schwerer behandelbare Indexepisoden und ein höheres Rückfallrisiko auf, insbesondere für einen depressiven Rückfall. Pickering und Kollegen (2007) fanden unter 43 093 Befragten ein erhöhtes Risiko für schwer übergewichtige Frauen, an atypischen depressiven Episoden im Rahmen ihrer bipolaren Störung zu erkranken.

Das Körpergewicht hängt grundsätzlich von der Energiebilanz ab (wie viel Kalorien werden/Energie wird im Verhältnis zum Energieverbrauch eingenommen). Wieviel jemand bei normaler Alltagsaktivität verbraucht (auch Grundumsatz genannt), ist individuell verschieden, macht aber im Durchschnitt etwa 70 % und damit einen erheblichen Teil des Gesamtenergiebedarfes aus.

Ein Teil der Gewichtszunahme lässt sich bei psychiatrischen Patienten durch eine Veränderung der Energiebilanz erklären. Die Energiebilanz gerät aus dem Gleichgewicht, wenn sich psychiatrische Patienten beispielsweise aufgrund einer depressiven Antriebslosigkeit weniger bewegen als früher – bei gleicher Nahrungsaufnahme kommt es mittelfristig zu einer Gewichtszunahme. Ebenso gilt der umgekehrte Effekt, dass manisch angetriebene Menschen mehr Energie verbrauchen.

chen oder schwer depressive zeitweise weniger Nahrung zu sich nehmen. Wahrscheinlicher ist aber eine Interaktion aus Grunderkrankung und Medikamentennebenwirkung (wie z.B. Veränderungen des Grundumsatzes und Auslösen von Heisshungeranfällen). Die Gabe von unterschiedlichen Antidepressiva scheint einen Einfluss auf den Grundumsatz zu haben, so fanden Fernstrom und Kollegen (1995, 1985) bei verschiedenen (trizyklischen) Antidepressiva eine Abnahme des Grundumsatzes von bis zu 24 % im Vergleich zum Ausgangswert. Eine Patientin bräuchte 400 kcal weniger pro Tag, um bei unveränderter Kalorienzufuhr und körperlicher Aktivität nicht zuzunehmen. Bei diesen Ergebnissen sei jedoch angemerkt, dass es sich um kurze Untersuchungszeiträume (zwei- bis vierwöchige Behandlung) und kleine Fallzahlen handelte und nicht kontrolliert wird, ob sich andere Einflussfaktoren wie beispielsweise das Bewegungsverhalten durch die unterschiedlichen Antidepressiva verändert. Jedoch könnten diese Ergebnisse erklären, warum manche Patienten trotz (subjektiv beobachteter) geringerer Appetenz und Nahrungsaufnahme an Gewicht zunehmen.

Die Studienlage bezüglich eines Zusammenhangs vom Ausgangsgewicht mit einer Gewichtssteigerung ist uneindeutig. Fernstrom und Kupfer (1988b) fanden keinen Zusammenhang zwischen einer Gewichtsveränderung nach Antidepressivaeinnahme und einer Gewichtsabnahme während depressiver Episoden. Bei der Einnahme von Olanzapin scheint ein niedriges Ausgangsgewicht mit einer stärkeren Gewichtszunahme assoziiert zu sein (Kinon et al., 2001; Theisen, Linden et al., 2001), wobei diesen Befunden durch Bobes und Kollegen (Bobes et al., 2003) widersprochen wird. Die Übertragbarkeit auf bipolare Patienten ist ausserdem nicht gesichert, da diese Ergebnisse aus Studien mit depressiven und schizophrenen Patienten stammen.

Im Rahmen einer Depression kommt es bei vielen Patienten zu einer initialen Gewichtsabnahme (Stunkard et al., 1990), so könnte man eine spätere Gewichtssteigerung als Folge einer Wiederherstellung des Ursprungsgewichts ansehen. Dies erklärt jedoch nicht die gut belegte Gewichtssteigerung, die häufig um ein vielfaches höher liegt.

1.3.2.2. Komorbidität Essstörungen Komorbiditäten wie Substanzabusus und Ängste sind für bipolare Störungen gut dokumentiert (Kessler et al., 1997; McElroy et al., 2001). Auch wenn ein gestörtes Essverhalten, vor allem Heisshungeranfälle, häufig gemeinsam mit bipolaren Störungen auftreten, wurden komorbide Essstörungen bisher wenig systematisch untersucht (McElroy et al., 2005).

Eine systematische Studie zu Essstörungen in bipolaren Störungen lieferten Schuckit und Kollegen (1996): Bei 2283 alkoholabhängigen Frauen wiesen Frauen mit einer bipolaren Störung eine signifikant höhere Komorbidität mit einer Bulimia nervosa auf, als Frauen ohne eine schwere

psychiatrische Störung (7.1 % versus 0.6 %). Tabelle 1.15 zeigt eine Studienübersicht zu Essstörungen bei bipolaren Patienten, welche von McElroy und Kollegen (2005) übernommen wurde.

Umgekehrt finden sich auch in der Untersuchung von Essstörungspatienten erhöhte Raten an komorbiden affektiven Störungen, die Rate an komorbiden bipolaren Störungen reicht laut McElroy (2005) jedoch von 0 % bis 63.6 %, sie stellt die Studienlage dar (s. Tabelle 1.16).

Merkmale der atypischen Depression hängen sowohl mit Binge Eating als auch mit Bipolarität zusammen (Angst et al., 2002). Symptome wie Stimmungsinstabilität und -labilität sind Symptome von Essstörungen, vor allem dem Binge Eating geht häufig eine depressiv-ängstliche Stimmung voraus und folgt (nach einer kurzen Unterdrückung der negativen Affekte) eine niedergedrückte Stimmung mit Schuldvorwürfen. Cooper und Fairburn (1986) zeigten, dass depressive Patienten mit der Komorbidität Bulimia nervosa häufiger Hypomanien aufweisen als solche ohne Bulimia nervosa. Die Verläufe von Essstörungen und bipolaren Störungen ähneln sich, beide beginnen häufig in der Jugend bzw. im frühen Erwachsenenalter und weisen einen episodischen, chronischen Verlauf auf (Fairburn & Harrison, 2003; Goodwin & Jamison, 1990).

Insgesamt werden depressive Symptome häufig berichtet, aufgrund der allgemein hohen «Dunkelziffer» von bipolar II Störungen lässt sich jedoch auch hier eine Unterschätzung der gefundenen Raten von Bipolarität vermuten. Angst und Kollegen (1998) fanden in ihrer epidemiologischen Zürich-Kohortenstudie einen grösseren Zusammenhang zwischen verschiedenen Formen von Hypomanie und Binge Eating als zwischen Binge Eating bei depressiven und gesunden Probanden. Lewinson und Kollegen (2000, 2003, 2004) untersuchten bei Jugendlichen auch affektive und Essstörungssymptome. So entdeckten sie bei High school-Schülern keinen Zusammenhang zwischen bipolaren Störungen und Essstörungen, aber signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen Essstörungen und Essstörungssymptomen mit bipolaren Symptomen sowie mit «sub-threshold» bipolaren Störungen. Im Alter von 24 Jahren wurde ein Teil der Stichprobe gemeinsam mit weiteren Gruppen befragt, sodass folgende 5 Diagnosegruppen bei weiblichen Probanden untersucht werden konnten: Essstörung, Symptome einer Essstörung, keine Essstörung, depressive Störungen, keine affektive Erkrankung. Frauen mit Essstörungssymptomen oder Essstörungen zeigten erhöhte Prävalenzen für bipolare Episoden im Vergleich zu den gesunden und depressiven Kontrollgruppen.

Wittchen und Kollegen (2003) fanden bei 2548 Jugendlichen einen signifikanten Zusammenhang zwischen hypomaner sowie depressiver Symptomatik und Essstörungen (jeweils 8.6 % der Personen hatten eine Essstörung), jedoch keinen zur Manie (7.6 % hatten auch hier eine Essstörung). Fogarty und Kollegen (1994) konnten hingegen keinen Zusammenhang zeigen, sie untersuchten jedoch bei einer kleineren Stichprobe ausschliesslich bipolar I Störungen und Anorexia

nervosa. Der Zusammenhang zwischen bipolar II Störungen sowie bipolaren Symptomen und Essattacken scheint insgesamt grösser zu sein. Der gut belegte Zusammenhang zwischen Essattacken bzw. einer Binge Eating Störung und Übergewicht zeigt sich auch bei bipolaren Patienten. McElroy und Kollegen (2002) fanden in ihrer Stichprobe aus 644 bipolaren Patienten bei 13.5 % der übergewichtigen Patienten und bei 50 % der extrem Übergewichtigen eine Binge Eating Störung in der Vorgeschichte (im Vergleich zu 4.9 % unter den normalgewichtigen bipolaren Patienten).

Tabelle 1.16: Studien zu Essstörungen bei Patienten mit bipolaren Störungen (McElroy et al., 2005, S. 111)

Studie	Studienteilnehmer	Evaluation: diagnostische Kriterien	Anzahl der Probanden mit Essstörungen, n (%)
Strakowski et al., 1992	41 stationäre bipolare Patienten mit erster manischer Episode (25 Frauen)	SCID; DSM-III-R	3 (7.3 %) hatten BN; 12.0 % der Frauen und 0 % der Männer hatten eine BN
Strakowski et al., 1993	60 stationäre bipolar I Patienten mit erster Manie	SCID; DSM-III-R	4 (6.6 %) hatten BN
McElroy et al., 1995	71 stationäre bipolar I Patienten mit akuter Manie (39 Frauen)	SCID; DSM-III-R	6 (8.5 %) hatten AN oder BN
Krüger et al., 1996	61 euthyme, ambulante Patienten mit bipolar I (n=43) oder bipolar II (n=18) Störung (38 Frauen)	Halbstrukturiertes Interview; DSM-IV	8 (13.1 %) hatten BED; 23 (37.7 %) hatten wiederkehrende Heisshungeranfälle
Schuckit et al., 1996	14 Frauen mit bipolarer und 1176 Frauen mit keiner schweren psychiatrischen Störung ^a	SAGA; DSM-III-R	von den bipolaren Frauen hatte keine AN, 1 (7.1 %) BN verglichen mit 4 (0.3 %) und 7 (0.6 %) bei den Kontrollen ($p < 0.01$ für BN)
Cassano et al., 1998	47 stationäre bipolar I Patienten mit psychotischen Symptomen	SCID; DSM-III-R	3 (6.4 %) hatten AN (n=1) oder BN (n=2)
Edmonds et al., 1998	64 Patienten mit bipolar I (n=44) oder bipolar II Störung (n=11) von einem Register für bipolare Störungen	DIGS; DSM-IV	4 (7.3 %) hatten eine DSM-IV Essstörung
Pini et al., 1999	125 bipolar I Patienten mit psychotischen Symptomen (69 Frauen)	SCID; DSM-III-R	5 (4.0 %) hatten BN und 3 (2.4 %) hatten AN
McElroy et al., 2001	288 ambulante Patienten mit bipolar I oder II Störung (162 Frauen)	SCID; DSM-IV	17 (5.9 %) hatten AN (n=6) oder BN (n=11)
Vieta et al., 2001	129 ambulante bipolar I Patienten (76 Frauen)	SCID; DSM-III-R	3 (2.3 %) hatten BN
MacQueen et al., 2003	139 ambulante Patienten mit bipolar I oder bipolar II Störung (94 Frauen)	SCID; DSM-III-R	21 (15 %) hatten eine Essstörung: AN (n=4), BN (n=9) und/oder BED (n=12)

AN Anorexia nervosa

BED Binge Eating Disorder;

BN Bulimia nervosa;

DIGS Diagnostic Interview or Genetic Studies;

SAGA Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism;

SCID Structured Clinical Interview for DSM.

^a Probanden waren Teilnehmer der Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism

Tabelle 1.17: Studien zu bipolaren Störungen bei Patienten mit Essstörungen (McElroy et al., 2005, S. 112/113)

Studie	Studienteilnehmer	Evaluation: diagnostische Kriterien	Anzahl an Probanden mit affektiver Störung, n (%)	Anzahl der Probanden mit bipolarer Störung, n (%)
Hudson et al., 1983	90 Patienten mit AN (n=15), BN (n=49) oder beidem (n=25)	DIS; DSM-III	79 (87.8 %)	13 (14.4 %) hatten BD: 12 BD I und 1 Zylothymia
Gershon et al., 1984	24 stationäre Patientinnen mit AN	SADS; DSM-III und RDC	22 (91.7 %)	2 (8.3 %) hatten BD: 1 BP II und 1 Zylothymia
Stern et al., 1984	47 Frauen mit BN und 27 Kontroll- versuchspersonen	halbstrukturiertes Interview; RDC	15 (55.6 %)	5 (18.5 %) der BN Patienten hatten in der Vorgeschichte eine manische-, hypomanische Phase oder Zylothymia versus keine der Kontrollen
Piran et al., 1985	47 stationäre Patientinnen mit BN (n=33) oder AN (n=14)	SADS; DSM-III	40 (85.%)	3 (6.4 %) hatten BD; alle 3 hatten BN und Zylothymia
Walsh et al., 1985	41 Patientinnen mit BN und 9 mit AN	SADS; DSM-III	44 (88.0 %)	5 (10.0 %) hatten BD: 4 BD II, 1 Zylothymia
Hudson et al., 1987	70 ambulante Patientinnen mit BN und 28 nicht psychiatrische Kon- trollversuchspersonen	DIS; DSM-III	49 (70.0 %)	8 (11.4 %) BN Patientinnen hatten BD (im Vergleich zu keiner Kontrollversuchsperson)
Powers et al., 1988	30 weibliche Versuchspersonen mit BN	SCID; DSM-III-R	19 (63.3 %)	2 (6.7 %) hatten BD: 1 manisch BD, 1 BD NNB
Hudson et al., 1988	23 adipöse Patienten mit BN, 47 Normalgewichtige mit BN, und 47 adipöse Personen ohne BN	DIS oder SADS; DSM-III	21 (91 %), 33 (79 %) und 21 (45 %)	1 (4 %) adipöse Person mit BN hatte BD, 5 (11 %) Normalge- wichtige mit BN hatten BD ver- glichen mit 2 (4 %) Adipösen ohne BN
Toner et al., 1988	47 Patienten die seit 5 bis 14 Jah- ren an AN erkrankt sind (1 war verbessert, 2 asymptomatisch) und 26 normalgewichtige Kontrollen (nach Alter parallelisiert)	DIS; DSM-III	27 (57.4 %) und 3 (11.5 %)	3 (6.4 %) AN Patienten und keine Kontrolle hatten BD
Keck et al., 1990	67 ambulante Patientinnen mit BN und 28 nicht-psychiatrische Kontroll- len	SCID; DSM-III-R	48 (71.6 %)	4 (6.0 %) der Patienten mit BN hatten BD, keine der Kontroll- personen

Legende siehe nächste Seite.

Tabelle 1.17 (Fortsetzung I): Studien zu bipolaren Störungen bei Patienten mit Essstörungen (McElroy et al., 2005)

Studie	Studienteilnehmer	Evaluation: diagnostische Kriterien	Anzahl an Probanden mit affektiver Störung, n (%)	Anzahl der Probanden mit bipolarer Störung, n (%)
Halmi et al., 1991	62 Patientinnen mit AN und 62 Kontrollen	DIS; DSM-III-R	45 (72.6 %)	10 (16.1 %) der Patientinnen mit AN hatten BD (2 Manie, 2 BD und 6 atypische BD) verglichen mit keiner der Kontrollpersonen
Herzog et al., 1992; Eddy et al., 2002	229 Patientinnen mit AN (n=41), BN (n=98) oder beidem (n=90)	SADS; DSM-III-R	144 (62.9 %)	11 (4.8 %) hatten BD: 3 BD I. 2 BD II, 4 Zykllothymia, 2 hatten mögliche Hypomanien, 10 waren «labil» und 4 hatten SAD
Simpson et al., 1992	22 stationäre Patienten mit AN (n=7) oder BN (n=15)	SADS; DSM-III-R	19 (86.4 %)	14 (63.6 %) hatte BD; 1 (4.5 %) hatte bipolar I und 13 (59.0 %) bipolar II
Yanovski et al., 1993	Übergewichtige Personen mit (n=43) oder ohne (n=85) Binge Eating Disorder (BED)	SCID; DSM-III-R	22 (51.2 %) und 12 (14.1 %)	1 (2.3 %) der BED Patienten hatten BD vs keiner der Kontrollen
Braun et al., 1994	105 stationäre Patientinnen mit AN (n=56) oder BN (n=49)	SCID; DSM-III-R	66 (62.9 %)	8 (7.6 %) hatten BD
Bushnell et al., 1994	25 Patientinnen mit BN, 20 Frauen aus der Allgemeinbevölkerung mit BN und 777 Frauen (Kontrolle) aus der Allgemeinbevölkerung	DIS; DSM-III	84 %, 34 % und 19 %	Keine aus der BN Gruppen hatten Manie vs eine (0.1 %) aus der Allgemeinbevölkerung
Specker et al., 1994	Übergewichtige Versuchspersonen (Frauen) mit BED (n=43) oder ohne BED (n=57)	SKID; DSM-IV	21 (48.8 %) und 17 (29.5 %)	Keine der BED Gruppe hatte BD vs 1 (1.7 %) aus Nicht-BED Gruppe
Brewerton et al., 1995	59 weibliche Versuchspersonen mit BN	SKID; DSM-IV	44 (74.6 %)	2 (3.4 %) hatten BD (alle Zyklothy- mia), Psychose (lifetime) war Aus- schlusskriterium

AN	Anorexia nervosa
BED	Binge Eating Störung
BN	Bulimia nervosa
BD	Bipolare Störung
BP I oder II	Bipolar I oder II Störung
DIS	Diagnostic and Interview Schedule
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
RDC	Research Diagnostic Criteria
SAD	schizoaffektive Störung
SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
SCID	Structured Clinical Interview for DSM

Tabelle 1.17 (Fortsetzung II): Studien zu bipolaren Störungen bei Patienten mit Essstörungen (McElroy et al., 2005)

Studie	Studienteilnehmer	Evaluation: diagnostische Kriterien	Anzahl an Probanden mit affektiver Störung, n (%)	Anzahl der Probanden mit bipolarer Störung, n (%)
Grilo et al., 1996	31 stationäre Patientinnen mit AN (n=11), BN (n=9) oder EDNOS (n=11)	SADS und SKID; DSM-III-R	24 (77.4 %)	2 (6.5 %) hatten BD und 4 (12.9 %) hatten SAD
Lilenfeld et al., 1997	47 Patientinnen mit BN und 47 weibliche Kontrollen ohne Essstörung	SADS; DSM-III-R	26 (55.3 %)	1 (2.1 %) BN Patientin hatte BD vs keine der Kontrollgruppe
Lilenfeld et al., 1998	73 Patientinnen mit AN (n=26) oder BN (n=47)	SADS; DSM-III-R	38 (52.1 %)	keine hatte BN
Telch & Stice, 1998	61 Frauen mit BED und 60 übergewichtige Kontrollen	SCID; DSM-III-R	31 (50.8 %) und 17 (28.3 %)	1 (1.6 %) Frau mit BED hatte eine BD vs keine der Kontrollen
Iwasaki et al., 2000	171 japanische, ambulante Patienten mit AN (n=98) oder BN (n=73)	SCID; DSM-IV	98 (57 %)	7 (4.1 %) hatten BD; 5 hatten eine BP II Störung und 2 hatten eine BD NNB
Ivarsson et al., 2000	51 Jugendliche mit AN, untersucht über 10 Jahre und 51 nach Geschlecht und Alter parallelisierte Kontrollen	SKID; DSM-II-R	43 (84.3 %) und 9 (17.6 %)	3 (5.9 %) Mädchen mit AN hatten BD (Manien, eine überwand die AN) vs 1 (2.0 %) der Kontrollen hatte BD
McElroy et al., 2003	61 Versuchspersonen mit BED	SCID; DSM-IV	39 (63.9 %)	6 (9.8 %) hatten BD
Fontenelle et al., 2003	32 brasilianische, ambulante Patienten mit BED	SCID; DSM-IV	11 (34.3 %)	keine hatten BD
gewichtetes Mittel	1668			121 (7.25 %) hatten eine bipolare Störung

AN	Anorexia nervosa
BED	Binge Eating Störung
BN	Bulimia nervosa
BD	Bipolare Störung
BP I oder II	Bipolar I oder II Störung
DIS	Diagnostic and Interview Schedule
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
RDC	Research Diagnostic Criteria
SAD	schizoaffektive Störung
SADS	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
SCID	Structured Clinical Interview for DSM

1.3.2.3. Frühkindliche Stressoren Führt man wie Kahl und Kollegen (2005) eine erhöhte Kortisolkonzentration und weitere oben beschriebene metabolische Risikofaktoren auf andauernde Veränderungen im endokrinen- und Immunsystem zurück, welche durch früh erlebten chronischen Stress (wie Missbrauch, Vernachlässigung, Verlust der Eltern) ausgelöst wurden, so könnte man bei bipolaren Patienten ebenfalls diesen früh erlebten Stress als eine Ursache für die metabolischen Veränderungen annehmen. In einer Studie von Williamson und Kollegen (2002) gaben von 13177 Erwachsenen 66 % an, in ihrer Kindheit physisch oder verbal missbraucht worden zu sein. Im Vergleich zu Personen, die in der Kindheit «häufig geschlagen und verletzt» (2.5 %) wurden, wiegen solche, die keine Missbräuche berichten (55 %), 4 kg weniger. Die erste Gruppe hat ein 1.4 fach erhöhtes Risiko, einen BMI von mindestens 30 kg/m² zu erreichen. In der Kindheit «häufig verbal missbrauchte» (9.5 %) haben gegenüber «nicht verbal missbrauchten» Erwachsenen (53 %) ein 1.9 fach erhöhtes Risiko, einen BMI von mindestens 40 kg/m² zu erreichen. Je mehr und schwerer jemand in der Kindheit missbraucht wurde, desto höher ist sein Risiko, eine Adipositas im Erwachsenenalter zu entwickeln: unter den 67 % der Studienteilnehmer, die «jegliche Art von Missbrauch» angaben, hatten 8 % einen BMI von mindestens 30 kg/m² und 17.3 % einen BMI von mindestens 40 kg/m² (Williamson et al., 2002).

Bipolare Patienten berichten zu einem hohen Prozentsatz über Missbrauchserlebnisse in der Kindheit: Bei Leverich und Kollegen (2002) berichteten 185 Frauen (49 %) von entweder physischem Missbrauch (36.0 %) oder sexuellem Missbrauch (43.4 %). Bei den bipolaren Männern in dieser Studie waren es mit 99 (36 %) etwas weniger, vor allem der Anteil mit sexuellen Missbrauchserlebnissen (21.2 %). Physischen Missbrauch erlebten 30.8 % der Männer. Die Hälfte der sexuell missbrauchten Patienten (50 %) erlebten auch physische Gewalt, in der Gruppe der physisch missbrauchten wurden 52 % auch sexuell missbraucht. Früher Stress scheint anfällig für späteres Stresserleben zu machen, so berichteten die Patienten aus den beiden Gruppen über mehr Stresserlebnisse vor der ersten und der zuletzt erlebten Episode ihrer bipolaren Störung. Daneben zeigten sich in diesen Gruppen höhere Risiken für Komorbiditäten (Angststörungen, Essstörungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch, PTSD, Persönlichkeitsstörungen). Die Krankheitsverläufe begannen früher, verliefen mit schneller wechselnden Episoden und es zeigte sich ein erhöhtes Suizidrisiko.

1.3.3. Soziodemographische Faktoren

Aus Studien mit Teilnehmern aus der Allgemeinbevölkerung ist bekannt, dass zwischen soziodemographischen Daten und Übergewicht ein Zusammenhang besteht (vgl. Abschnitt 1.2.5. der vorliegenden Arbeit). Fagiolini und Kollegen (2002) berichten von ihrer Stichprobe aus 50 bipola-

ren Patienten, dass die adipösen Patienten signifikant weniger Bildungsjahre genossen hätten, als normalgewichtige. Und McElroy und Kollegen (McElroy et al., 2002) zeigten in ihrer Stichprobe aus 644 bipolaren Patienten einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen geringem Einkommen und Übergewicht und Adipositas.

Hinsichtlich des Geschlechts fanden McElroy und Kollegen (McElroy et al., 2002) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Männer, übergewichtig zu sein, wohingegen mehr Frauen eine schwere Adipositas ausgebildet hatten. Fagiolini und Kollegen (2002) fanden in ihrer Stichprobe aus 50 bipolaren Patienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für bipolare Männer, übergewichtig oder adipös zu sein.

Frauen, die an einer Schizophrenie erkrankt sind und seit mindestens 4 Wochen eine antipsychotische Medikation erhalten, hatten nach Bobes und Kollegen ein erhöhtes Risiko während einer pharmakologischen Behandlung an Gewicht zuzunehmen (Bobes et al. 2003).

Fernstrom und Kupfer (1988b) fanden unter Einnahme von Antidepressiva keinen Zusammenhang zwischen einer Gewichtszunahme und dem Faktor Alter, bei der Einnahme von atypischen Antipsychotika ist eine Gewichtszunahme sowohl für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gezeigt worden (Martin et al., 2000; Theisen, Linden et al., 2001). In der Stichprobe aus 644 bipolaren Patienten von McElroy und Kollegen (McElroy et al., 2002) waren übergewichtige und adipöse Patienten älter als normalgewichtige, was damit zusammenhängen könnte, dass ältere Patienten eine längere Einnahmedauer von gewichtssteigernden Medikamenten aufweisen als jüngere.

1.3.4. Verhaltensfaktoren

Im folgenden Abschnitt sollen nochmals die Faktoren der Energiebilanz, d.h. Energiezufuhr und Aktivitätslevel betrachtet werden.

Das häufig beschriebene Überessen sowie das Auftreten von Heißhungeranfällen bei Menschen mit bipolaren Störungen kann durch die Komorbidität zu Essstörungen, als Symptom der Emotionsregulation oder auch als Auswirkung der pharmakologischen Behandlung, möglicherweise aufgrund eines erhöhten Leptinlevels, erklärt und interpretiert werden.

Fernstrom und Kupfer (1988a) untersuchten bei 40 depressiven Patienten eine mögliche Veränderung der Nahrungspräferenzen. Bei 14 Patienten (35 %) beschrieben sie unter der Einnahme von Imipramin eine klare Präferenz für süsse Nahrungsmittel mit hohem Kohlehydrat- und Fettanteil, allerdings hatte sich diese Präferenz nur bei 15 % unter der Medikation entwickelt, die 8 anderen beschrieben schon vor der Einnahme diese Nahrungspräferenz. Paykel und Kollegen benannte bereits 1973 die durch Psychopharmakaeinnahme beobachtete vermehrte Appetenz auf süsse und fetthaltige Nahrungsmittel mit dem Begriff «carbohydrate craving».

Kazes (1994) untersuchte die Nahrungsaufnahme von 56 Patienten (7 Patienten mit einer bipolaren Erkrankung und 49 mit einer Major Depression) jeweils vor der Einnahme von Antidepressiva, nach 6 Wochen (46 Probanden) und nach einer Erhaltungstherapie von 4–6 Monaten (35 Patienten) und von einer Kontrollgruppe aus 56 Gesunden. 36 Patienten nahmen trizyklische (Imipramin, Amitriptylin, Clomipramin) oder tetracyklische Antidepressiva (Maprotilin) ein, 10 Probanden nicht-trizyklische Antidepressiva, 18 Probanden wurden mit Neuroleptika, 35 mit Benzodiazepinen und 8 mit Lithium behandelt. Vor Einnahme von Antidepressiva nahmen die depressiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe relativ gesehen mehr Kohlehydrate zu sich, insbesondere Zucker (Kontrollgruppenmitglieder nahmen zu gleichen Teilen Fett und Kohlehydrate zu sich, Patienten relativ mehr Energie durch Kohlehydrate als durch Fett). 52 % der Patienten nahmen im Durchschnitt 4.7 ± 2.7 kg ab (signifikant mehr Männer, von 1 bis 12 kg, durchschnittlich pro Monat Depression 1 kg), 12 % (nur Frauen) in dieser Stichprobe nahmen an Gewicht zu (6.7 ± 5.5 kg, von 1 bis 17 kg), 36 % behielten das Gewicht, jeweils unabhängig vom Gewicht vor der Depression. Unter Psychopharmakaeinnahme steigerte sich der Appetit der Behandlungsgruppe signifikant, jedoch nicht über das Mass der Kontrollgruppe, ohne Binge Eating zu erleben. Subjektiv hatten die Patienten nach der Behandlung ein vermehrtes Bedürfnis nach Süßem, sie steigerten insgesamt ihre Nahrungsaufnahme jedoch nicht über das Mass von der Kontrollgruppe, die relative Präferenz für Süßes blieb lediglich bei Patienten, deren Symptomatik sich nur wenig gebessert hatte. Diese Studie spricht für eine verbliebene depressive Symptomatik und einer damit verbundenen Präferenzverschiebung. Die Patienten bewegten sich signifikant mehr in der Behandlungsphase als während der unbehandelten Depression, jedoch nach wie vor signifikant weniger als die Kontrollgruppe. Hier zeigt sich eine positive Energiebilanz bei den Patienten, sie bewegen sich weniger als Gesunde, passen ihre Energiezufuhr jedoch nicht an und essen daher relativ gesehen mehr. Für eine gesteigerte Appetenz durch die Medikation spricht allerdings, dass die Patienten mehr Nahrungsmittelpräferenzen angaben, als Gesunde, was als Index für exzessives Essen angesehen wird. Brown und Kollegen (Brown et al., 1999) beschreiben bei schizophrenen Patienten eine Präferenzverschiebung hin zu süßen und fetthaltigen Nahrungsmitteln sowie eine geringe körperliche Aktivität.

Gerade unter der Gabe von Neuroleptika berichten viele Patienten vom Auftreten von Heißungeranfällen sowie von einer gesteigerten Appetenz auf Süßes.

Elmsie und Kollegen (2001) haben sehr ausführlich bei einer Stichprobe von 89 ambulanten Patienten mit bipolaren Störungen (davon 77 pharmakologisch behandelt) untersucht, was und wieviel (mit Fragebögen, Photos, Löffel- und Tassenangaben und Computerprogrammauswertung für Nährwerte) diese essen und wieviel sie sich bewegen. Bei der randomisiert kontrollierten Stu-

die ergaben sich folgende Resultate: Bei den Frauen in der Patientenstichprobe war die insgesamt aufgenommene Energiemenge erhöht, bei Männern und Frauen dieser Gruppe zeigte sich ein relativ erhöhter Prozentsatz der Energiezufuhr durch Kohlehydrate. Patienten tranken mehr alkoholfreie Getränke, assen mehr Kuchen und Süßigkeiten. Die Zuckerzufuhr war bei den Patienten erhöht, welche antipsychotische Medikation einnahmen (im Vergleich zu solchen mit anderen oder keinen Medikamenten), signifikant bei den Frauen der Stichprobe. Die Patienten tranken insgesamt mehr, was als Hinweis auf die Nebenwirkung «Mundtrockenheit» einiger Psychopharmaka hindeutet, insbesondere süße Getränke und bewegten sich weniger. Hinsichtlich des Bewegungsmangels gingen männliche Patienten signifikant seltener zu Fuss zur Arbeit, joggten seltener und besuchten weniger Sportkurse, als gesunde Männer. Weibliche Patienten verbrachten weniger Zeit mit laufen, joggen oder Rad fahren, als gesunde Frauen. In dieser Untersuchung war kein erhöhter Konsum von fetthaltigen Nahrungsmitteln in der Patientengruppe gefunden worden, aber es zeigte sich der Zusammenhang von erhöhtem Zuckerkonsum (besonders durch mehr zuckerhaltige, alkoholfreie Getränke) sowie seltenere, weniger intensive körperliche Bewegung in der Patientengruppe und einem erhöhten Körpergewicht (nicht konfundiert durch den sozioökonomischen Status oder Raucherstatus).

McIntyre und Kollegen (2007) vermuten, dass die beiden Komorbiditäten Substanzabusus und krankhaftes Überessen die selben Belohnungssysteme im Gehirn bedienen. Sie fanden bei bipolar I Patienten, dass Übergewichtige signifikant weniger an Abhängigkeitserkrankungen litten, als Normalgewichtige (13.0 % versus 21.4 %), auch wenn Faktoren wie Geschlecht, Alter, sozioökonomischer Status, Psychopharmakaeinnahme, Stress, komorbide Essstörung, kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, körperliche Aktivität und Bluthochdruck kontrolliert wurden. Auch umgekehrt bestätigten sie folgenden Zusammenhang: unter substanzabhängigen bipolaren Patienten waren weniger Personen übergewichtig, als unter den nicht-substanzabhängigen bipolaren Patienten (39 % versus 54 %).

Kazes und Kollegen (1994) zeigten bei depressiven Patienten eine geringere Aktivitätsrate als bei Gesunden, sowohl vor und in geringerem Masse auch während und nach einer Akutbehandlung. Die Patientengruppe steigerte ihre Aktivitätsrate signifikant während und nach der Behandlung, die Veränderung der Aktivitätsraten korrelierte hier nicht mit dem Behandlungserfolg. Aktivitätsrate und Kalorienzufuhr waren signifikant positiv assoziiert.

McElroy und Kollegen (2002) fanden in ihrer Studie mit 644 bipolaren Patienten eine signifikant negative Korrelation zwischen Gewicht und Bewegungslevel.

Ein inaktiver Lebensstil ist in der Forschung als ein wichtiger Faktor zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von Übergewicht und von Faktoren des metabolischen Syndroms bekannt (Eriksson et al., 1997; Prentice & Jebb, 1995).

Prospektive Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivitätsrate und Sterblichkeit und eine Reduktion der Risiken bei hoher Aktivitätsrate (s. z.B. Rockhill et al. 2001). Bei diesen Studien sei kritisch angemerkt, dass sie selten den umgekehrten Effekt diskutieren, d.h. dass Menschen aufgrund einer Erkrankung geringere Aktivitätsraten haben können. Rockhill und Kollegen (2001) untersuchten in ihrer prospektiven Studie 80348 Frauen der «Nurses Health Study» (von 1980 bis 1996) im Alter zwischen 30 und 55 Jahren bezüglich des Bewegungsverhaltens und der Mortalitätsrate. Frauen mit hohen Aktivitätsleveln waren 1980 jünger, schlanker, rauchten seltener und tranken häufiger Alkohol als solche mit einem geringen Aktivitätslevel. Die Höhe des Aktivitätslevels korrelierte signifikant invers mit dem absoluten Todesrisiko, mit dem grössten Verlust an Sterberisiko zwischen keinem bzw. einem sehr geringen Aktivitätslevel (weniger als 1 Stunde pro Woche) und dem nächst höheren Level (1 bis 1.9 Stunden pro Woche). Der inverse Zusammenhang war stärker für kardiovaskuläre Erkrankungen als Todesursache, als für Krebserkrankungen, diese stärker als für respiratorische Erkrankungen. In dieser Studie wurde im Unterschied zu früheren Studien auch der umgekehrte Zusammenhang erfragt: Frauen, die an einer kardiovaskulären- oder einer Krebserkrankung verstarben, hatten vorher häufiger von einem geringeren Aktivitätslevel aufgrund eingeschränkter Gesundheit berichtet, als Frauen mit anderen Todesursachen und den weiterhin lebenden Frauen.

Die positiven Eigenschaften des Bewegungsverhaltens sind auch «dosisabhängig» nachgewiesen (Brown et al., 2004): Die alterskontrollierte Prävalenz (sämtliche Angaben bei 175850 Amerikanern telefonisch erfragt) von mindestens 14 «Krankheitstagen» (in den letzten 30 Tagen, selbst eingeschätzte physische oder psychische Krankheit), war bei inaktiven Erwachsenen 28.4 %, bei Personen mit ungenügendem Aktivitätslevel 16.7 % und nur 14.7 % bei den Personen, die sich an das empfohlene Aktivitätslevel hielten (definiert als 5-6 mal pro Woche ½ Stunde am Tag moderate Bewegung oder 3 mal pro Woche mindestens 20 Minuten gesteigerte Aktivität). In dieser Studie zeigte sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, mindestens 14 «Krankheitstage» zu haben, bei Personen ohne Aktivität, mit zu wenig (< als 20 Min./d) oder zu viel (≥ 90 Min./d) moderater Aktivität (versus 20-59 Min./d) oder mit zu häufiger Aktivität (jeden Tag versus 5-6×/Woche).

Die Vorteile von körperlicher Bewegung scheinen bei übergewichtigen Männern positivere Effekte zu haben, als bei übergewichtigen Frauen, was jedoch vielleicht auf eine geringere Intensitätsrate und Dauer von Bewegung und/oder eine grössere Resistenz für Gewichtsverlust durch

Bewegung in Gewichtsreduktionsprogrammen für Frauen als für Männer zurückzuführen ist (Shah & Jeffery, 1991; Björntorp, 1989).

Blanchard und Kollegen (Blanchard et al., 2005) untersuchten den Zusammenhang zwischen sozialer Unterstützung, Selbstwirksamkeitserwartung sowie dem Zugang zu sozialer Unterstützung in der Nachbarschaft mit der körperlichen Aktivität. Sie fanden Unterschiede zwischen normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Personen. Übergewichtige waren älter als Personen der anderen beiden Gruppen, Adipöse unterschieden sich signifikant in der Anzahl der Komorbiditäten von den anderen Gruppen und hatten eine signifikant niedrigere Selbstwirksamkeitserwartung. Insgesamt bewegten sich Normalgewichtige signifikant mehr als Übergewichtige, welche sich signifikant mehr bewegten als Adipöse. In der Gruppe der Adipösen waren signifikant mehr Frauen als Männer, Normalgewichtige verdienten signifikant mehr. In allen Gruppen hatte eine gute Selbstwirksamkeitserwartung einen signifikant positiven Einfluss auf das Bewegungsverhalten, im Unterschied zu den Adipösen einen signifikant höheren für Normalgewichtige und Übergewichtige. Ein signifikant positiver Zusammenhang wurde zwischen Bewegungsverhalten und sozialer Unterstützung für alle drei Gruppen gefunden. Zugang zur Unterstützung in der Nachbarschaft war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für ein gutes Bewegungsverhalten in allen drei Gruppen, signifikant stärker jedoch für die übergewichtigen versus die adipösen Personen.

1.3.5. Übergewicht und metabolisches Syndrom bei Menschen mit bipolaren Störungen

Mc Elroy und Kollegen (2002) fanden in ihrer grossen Studienpopulation von 644 Patienten mit bipolaren Störungen folgende Prävalenzen für Übergewicht oder Adipositas: 58 % der Patienten waren übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2 < 30 \text{ kg/m}^2$), davon waren 21 % adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2 < 40 \text{ kg/m}^2$) und 5 % schwer adipös ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Männliche Patienten zeigten signifikant häufiger Übergewicht als die Frauen, letztere waren signifikant häufiger extrem adipös als Männer. Amerikanische (weibliche wie männliche) Patienten hatten einen signifikant höheren BMI als europäische Patienten, es gab unter den amerikanischen Männern wie Frauen jeweils signifikant mehr übergewichtige und schwer übergewichtige bipolare Patienten als unter den Europäern. In dieser Patientengruppe zeigt sich also der selbe Unterschied zwischen den Nationalitäten wie in der Allgemeinbevölkerung. Zusammenhänge zeigten sich insgesamt zwischen Übergewicht, Adipositas sowie extremer Adipositas und geographischer Lage, Geschlecht, Alter, Einkommenslevel, Binge Eating Störung (aktuell und lifetime), Bluthochdruck, Arthritis, Diabetes Mellitus und hohem Kaffeekonsum (mehr als drei Tassen pro Tag).

Elmslie und Kollegen (2001) fanden bei einer Stichprobe von 89 ambulanten bipolaren Patienten, von denen 77 pharmakologisch behandelt wurden, eine 2 bis 5 mal erhöhte Prävalenz für

Übergewicht, als in der Allgemeinbevölkerung. In ihrer Stichprobe sind von den Frauen 44 % übergewichtig und 20 % adipös (Kontrollgruppe: 25 % und 13 %), von den Männern 19 % adipös im Vergleich zu 10 % in Kontrollgruppe. Beim Übergewicht ergeben sich keine Geschlechtsunterschiede, auch das Taillen/Hüft-Verhältnis ist bei den bipolaren Männern und Frauen höher als in der Kontrollgruppe, was als entscheidend für das gesundheitliche Risiko anzusehen ist.

Fagiolini und Kollegen (2005) fanden in ihrer Stichprobe aus 171 bipolaren Patienten, dass 35,4 % der Patienten adipös waren.

Die Prävalenzen von abdominellem Fettanteil und damit das Risiko für medizinische Komplikationen, z.B. für einen Diabetes mellitus, sind bei chronisch affektiv Erkrankten und Schizophrenen gegenüber der Allgemeinbevölkerung erheblich erhöht (z.B. Kahl et al., 2005; Kinder et al., 2004; Regenold, 2001).

2. Programme zur Gewichtsregulierung bei psychopharmaka-induzierter Gewichtszunahme

2.1. Effekte einer multimodalen Lifestyle-Intervention auf den Body Mass Index bei Patienten mit bipolaren Störungen – eine randomisiert-kontrollierte Studie

2.1.1. Zusammenfassung

Hintergrund

Patienten mit bipolaren Störungen sind auf eine Phasenprophylaxe mit Psychopharmaka angewiesen, welche das Risiko einer Gewichtszunahme bergen. Die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, eines Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre und andere schwerer Erkrankungen können die Folge sein, aber auch eine herabgesetzte Adhärenz mit einem erhöhten Rückfallrisiko in die bipolare Symptomatik. Die vorliegende Arbeit stellt die randomisiert-kontrollierte Evaluation eines multimodalen Interventionsprogramms zur Beeinflussung des Gewichts bei pharmakologisch behandelten bipolaren Patienten vor.

Methode

50 pharmakologisch behandelte Patienten mit bipolaren Störungen wurden randomisiert und nahmen über 5 Monate an dem Programm «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen» (LQ-bip-Programm, n=26) oder einer Kontrollgruppe (n=24) teil. Gewicht, Body Mass Index (BMI), metabolische Veränderungen und die körperliche Aktivität wurden als Baseline, nach 5 und 11 Monaten bestimmt.

Ergebnisse

47 (94 %) Patienten nahmen bis zum Ende der Studie teil. In der Interventionsgruppe zeigte der BMI eine signifikante Abnahme über die Zeit von 0.3 kg/m^2 (95 % CI $-0.7-0.06$), in der Kontrollgruppe einen Zuwachs von 0.5 kg/m^2 (95 % CI $0.01-0.8$), die mittleren Differenzen der Veränderungswerte unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen, mit anhaltenden BMI-Unterschieden nach 5 und 11 Monaten. Der Effekt fand sich nur bei den Frauen der Stichprobe. Bezüglich der selbstberichteten körperlichen Aktivität zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Zeit \times Interaktion) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ($F(2/47)=3.19$, $p=0.05$).

Folgerung

Mit der vorgestellten multimodalen Lifestyle-Intervention für Patienten mit bipolaren Störungen lässt sich eine signifikante Reduktion des BMIs erreichen, welche über 6 Monate Follow up erhalten bleibt.

2.1.2. Einleitung

Bipolare Störungen sind mit einem substantiellen Risiko für eine Gewichtszunahme und Ausbildung einer Adipositas assoziiert. Bis zu 74 % der Patienten sind übergewichtig oder adipös (Fagiolini et al., 2005; McElroy et al., 2002). Obgleich man die Gewichtszunahme bei bipolaren Patienten als multifaktoriellen Prozess ansehen sollte, mit einer Interaktion aus biologischen, psychologischen, soziodemographischen und Verhaltensfaktoren (Wildes et al., 2006), scheint die Gewichtszunahme mit Faktoren der Erkrankung zusammenzuhängen, da sich das prämorbide Gewicht von Patienten mit bipolaren Störungen im normalen Rahmen hält (Shah et al., 2006). Es gilt als gesichert, dass stimmungsstabilisierende Medikation zu einer Gewichtszunahme führt, wobei dieser Effekt bei verschiedenen Psychopharmaka unterschiedlich ausgeprägt ist (Torrent et al., 2008). Patienten mit bipolaren Störungen sind jedoch auf eine langfristige Phasenprophylaxe angewiesen (Scott & Pope, 2002b).

Generell sind die Folgen einer Gewichtszunahme mannigfaltig, substantiell und von klinischer Bedeutung. Adipöse Menschen erleben erhebliche Diskriminierungen, sie geben an, lieber «blind, taub oder beinamputiert» zu sein als adipös (Rand & McGregor, 1990, 1991). Es kommt häufig zu Einbussen im Selbstwertempfinden, der soziale Rückzug von Menschen mit affektiven Erkrankungen kann sich verstärken. Darüber hinaus steigt mit zunehmenden Gewicht das Risiko für somatische Folgeerkrankungen, wobei hier, im Zusammenspiel mit assoziierten Veränderungen des Plasmaglukosespiegels, der Blutfette und des Blutdrucks, vor allem die Entstehung des metabolischen Syndroms (NCEP-ATP III, 2001) zu nennen ist, welches mit einer erhöhten Morbidität (z.B. Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen) und Mortalität assoziiert ist (Newcomer, 2007). Darüber hinaus kann eine mit der Psychopharmakaeinnahme häufig assoziierte Gewichtszunahme dazu führen, dass die Adhärenz, d.h. die Befolgung von Verhaltensempfehlungen des Arztes, hinsichtlich der Medikamenteneinnahme herabgesetzt ist (Weiden et al., 2004).

Zur Prävention und Behandlung einer Gewichtszunahme lassen sich psychotherapeutische und pharmakologische Ansätze zur Gewichtskontrolle unterscheiden. Letztere beinhalten vor allem die Wahl des Medikaments bzw. eine spätere Veränderung der pharmakologischen Strategie nach individueller Nutzen- und Risikoabschätzung (Meltzer, 2001). Dosisanpassungen sind meist von geringem Effekt (Faulkner & Cohn, 2006). Gewichtsreduzierende Präparate wie z.B. Sibutra-

min und Topiramate können bei bipolaren Patienten zu Stimmungsverschlechterungen und hohen Abbruchsquoten führen (McElroy et al., 2007) und sind bezüglich Langzeiteffektivität und -risiken sowie Interaktionen mit stimmungsstabilisierender Medikation nicht ausreichend erforscht (Chue et al., 2003).

Zur Behandlung von Adipositas werden generell multimodale Ansätze, die Ernährungsberatung, Förderung der Bewegung und Verhaltensmodifikationen umfassen, empfohlen (DeWald et al., 2006). Die Durchführbarkeit und Effektivität entsprechender Programme bei psychopharmakainduzierter Gewichtszunahme wurde in den letzten fünf Jahren mit randomisiert-kontrollierten Studien belegt (Álvarez-Jiménez et al., 2008). Die positiven Ergebnisse zeigen sich präventiv zu Beginn einer Antipsychotika-Einnahme in einer reduzierten Gewichtszunahme (Álvarez-Jiménez et al., 2006; Scocco et al., 2006; Evans et al., 2005; Littrell et al., 2003), bei einer längerfristigen Einnahme in einer Gewichtsreduktion (Mauri et al., 2008; Wu et al., 2007; Kwon et al., 2006; McKibbin et al., 2006) sowie bei einem Wechsel auf ein weniger gewichtssteigerndes Präparat in einer verstärkten Gewichtsreduktion (Brar et al., 2005).

Da die Mehrzahl dieser Untersuchungen an Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis durchgeführt wurde (Álvarez-Jiménez et al., 2008; Ganguli, 2007), fehlen empirische Belege für die Wirksamkeit und Durchführbarkeit für Patienten mit bipolaren Störungen. Fagiolini und andere (2003) fordern entsprechend spezifische Behandlungsprogramme zur Gewichtskontrolle für bipolare Patienten und Vreeland (2007) betont, dass die Herausforderung darin bestehe, die Massnahmen in die allgemeine Versorgungspraxis zu integrieren.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher die randomisiert-kontrollierte Evaluation eines multimodalen Interventionsprogramms zur Beeinflussung des Gewichts bei pharmakologisch behandelten bipolaren Patienten unter naturalistischen Bedingungen.

2.1.3. Methode

2.1.3.1. Studiendesign und Studienteilnehmer Es handelte sich um eine prospektive, randomisiert-kontrollierte Untersuchung, welche die Effekte einer multimodalen Lifestyle-Intervention (s.u.) versus Standardbehandlung hinsichtlich folgender Parameter vergleicht: Gewicht, Body Mass Index (BMI, definiert als Gewicht in Kilogramm, geteilt durch die quadrierte Körpergrösse in Metern) sowie Kriterien des metabolischen Syndroms (s. Tabelle 2.2). Die abhängigen Variablen (s.u.) wurden als Baseline und nach 5 Monaten (vor und nach der Intervention) und 11 Monaten (6 Monatskatamnese) erhoben. Die Studie wurde von der kantonalen Ethikkommission genehmigt.

Die Teilnehmer erfüllten die Diagnosekriterien einer bipolaren Störung nach DSM-IV (Sass et al., 2003), waren zwischen 18 und 70 Jahre alt und hatten einen BMI über 20 kg/m². Diagnosen wurden mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Sheehan et al., 1998) erstellt. Sie befanden sich in laufender ärztlicher Behandlung, gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und für eine Kontaktaufnahme der Studienleiter zu den Behandlern. Die Einnahme eines stimmungsstabilisierenden Medikaments seit mindestens 3 Monaten mit einem der folgenden Wirkstoffe war ein weiteres Einschlusskriterium: Lithium, Olanzapin, Carbamazepin, Valproat, Oxcarbazepin, Quetiapin, Risperidon, Amisulprid sowie Lamotrigin (als Zusatzmedikation).

Ausgeschlossen wurden schwangere und stillende Frauen sowie Patienten mit der Diagnose einer Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa, einem manifesten Diabetes mellitus I oder II oder einer anderen schweren körperlichen Erkrankungen (akute Herzerkrankungen, Gelenkerkrankungen, u.ä.). Komorbiditäten (akute Psychose, schwere und akute Alkohol- oder Drogensucht, schwere Persönlichkeitsstörung, akute Suizidalität) oder die Schwere einer akuten affektiven Episode waren (nach klinischer Untersuchung und Rücksprache mit dem Vorbehandler) nur dann ein Ausschlusskriterium, wenn sie eine Teilnahme am Programm verhinderten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit gewichtsreduzierenden Medikamenten, auch Topiramat oder Lamotrigin als einzigem Moodstabiliser.

2.1.3.2. Rekrutierung Die Rekrutierung begann zwei Monate vor Beginn der Kohorte. Die Teilnehmer wurden unter den ambulanten Patienten einer psychiatrischen Klinik, über niedergelassene Psychiater sowie über Anzeigen in lokalen Zeitungen rekrutiert (s. Abbildung 2.1). Alle interessierten Personen wurden in einem Telefoninterview gescreent und über die Studie mündlich und schriftlich informiert. Geeignete Teilnehmer wurden zu mindestens zwei standardisierten, klinischen Untersuchungen eingeladen, welche die psychiatrischen und physischen Voraussetzungen für die Studienteilnahme sowie für sportliche Aktivität überprüften, letztere stellte ein Modul der Intervention dar (s.u.).



Tabelle 2.1: Das Programm «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – LQ-bip»

	Psychologie/ Lifestyle	Ernährung	Sport
Ziel	Gesunde Lebensführung zur langfristigen Gewichtskonstanz und Rückfallprophylaxe	Gesunde Ernährung (Theorie und Praxis)	Förderung von Sport und Alltagsbewegung
Ort, Leitung, Sitzungsanzahl	Gruppenraum (Psychiatrie, Seminarraum möglich), Psychotherapeutin & Arzt, 6 & Abschlussfest	Kochschule, Ernährungsberaterin & Psychotherapeutin/Arzt, 4 Sitzungen (Theorie, gemeinsames Kochen und Essen)	öffentliches Fitnessstudio, Fitnesstrainer, 1 x wöchentlicher Kurs & individuelles Training
Themen, Methoden	Störungsmodell bipolarer Störungen, Motivation, Zielerreichungsskalen in den Bereichen Ernährung, Sport und Lebensqualität, Frühwarnsymptome, Stressbewältigung, Führen von (erweiterten) Lifecharts	Information über gesunde Ernährung («Ernährungspyramide»), (versteckte) Fette und Kalorien, Menu- und Einkaufsplanung, alkoholfreie Getränke, schwierige Situationen, gesundes Kochen (nach dem Anti-Diät-Prinzip)	Aufstellen eines individuellen Trainingsplanes, verschiedene Sportarten/Trainingsmethoden in der Gruppe (Alltagsbewegung in Sitzungen des Moduls Lifestyle integriert)

2.1.3.4. Datensammlung und Messungen Als abhängige Variablen wurden zu allen drei Messzeitpunkten folgende Parameter erhoben: Der Body Mass Index wurde berechnet und die Kriterien des metabolischen Syndroms (NCEP-ATP III, 2001, Tabelle 2.2) gemessen. Da in der vorliegenden Studie aus praktischen Gründen kein Nüchternblutzucker bestimmt werden konnte, dient der HbA_{1c} als Schätzung des Blutzuckerstatus. Wir verwenden den von Zhang und Kollegen (2005) vorgeschlagenen Cut-off-Wert von 5.7 %, welcher dem von der NCEP ATP III geforderten Nüchternblutzucker-Wert entspricht. Ein erhöhter Blutdruck wird bei aktuell im Normbereich liegenden Werten auch dann angenommen, wenn ein Proband ein blutdrucksenkendes Mittel dauerhaft einnimmt.

Im Rahmen der medizinischen Untersuchung zum Messzeitpunkt 1 wurden (zusätzlich zur erfragten Anamnese beim Vorbehandler) das C-reaktive Protein (CRP) zum Ausschluss von akuten Infektionen und das Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) zum Ausschluss von Schilddrüsenerkrankungen bestimmt und ein Elektrokardiogramm (EKG) durchgeführt, bevor die Teilnahme am Modul «Sport» gestattet wurde.

Tabelle 2.2: Definition des metabolischen Syndroms nach dem «American National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III» (2001)

Drei der fünf folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

Viszerale Adipositas (Taillenumfang)	Männer > 102 cm / Frauen > 88 cm
Erhöhter Bluthochdruck	≥ 130 mm Hg / 85 mm Hg systolischer / diastolischer Blutdruck
Erhöhte Triglyzeride	≥ 1.7 mmol/l
Vermindertes HDL	Männer < 1.0 mmol/l Frauen < 1.3 mmol/l
Erhöhte Nüchternblutglukose	> 6.1 mmol/l

2.1.3.5. Statistische Analysen Ursprünglich sollten 60 Probanden mit einer bipolaren Störung rekrutiert werden, dies entspräche bei einem α -Niveau von 5 % und einer Teststärke von > 90 % der optimalen Stichprobengrösse für eine mittlere bis hohe multivariate Effektstärke von $f^2 = 0.25$. Die aktuelle Stichprobengrösse von $n=50$ liefert mit einer Teststärke von > 87 % diesen Effekt. Alle statistischen Auswertung werden mit SPSS 11 für Apple OS X (SPSS inc. Chicago Ill) durchgeführt. Zur Berechnung der demographischen und klinischen Basisdaten werden Varianzanalysen oder Pearsons χ^2 -Tests verwendet. Messwiederholte Anovas und Ancovas werden verwendet, um Gruppenunterschiede im Sinne von Treatmenteffekten zu ermitteln. Mit Hilfe linearer Regressionsanalysen soll der Einfluss einzelner Parameter auf die Ergebnisse bestimmt werden. Die Analyse der psychometrischen Daten wurde geschlechts- und alterskorrigiert durchgeführt.

Es zeigten sich nach dieser Anpassung keine Unterschiede in den Mustern oder Stärken der Effekte, daher werden alle Ergebnisse und Werte unkorrigiert beschrieben. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ gelten die Werte als signifikant. Alle Analysen wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip berechnet, bei welchem fehlende Daten zum Messzeitpunkt 2 oder 3 durch die vorherigen (vom Messzeitpunkt 1 bzw. 2) ersetzt werden. Es wurden zwei Intention-to-treat-Analysen gerechnet, eine mit sämtlichen randomisierten Probanden ($n=50$, $n=26$ in den Interventionsgruppen, $n=24$ in den Kontrollgruppen) sowie eine mit allen teilnehmenden Patienten der Interventionsgruppe (on-treatment) und der Kontrollgruppe ($n=42$, $n=18$ der teilnehmenden Interventionspatienten, $n=24$ Kontrollgruppe). Nicht-Teilnahme der Lifestyle-Intervention wurde definiert, wenn mehr als ein Modul nicht besucht wurde (Psychologie/Lifestyle, Sport oder Ernährung), d. h. wenn weniger als an einem Drittel aller möglichen Termine teilgenommen wurde.

2.1.4. Ergebnisse

Abbildung 2.2 zeigt die Rekrutierung der Studienteilnehmer nach den Empfehlungen des CONSORT-Statements (Egger, Juni et al., 2001). Insgesamt zeigten sich 323 Personen an einer Teilnahme interessiert, sie wurden mittels eines halbstrukturierten Telefoninterviews gescreent. 60 Personen wurden danach für ein klinisches Interview und eine Laboruntersuchung eingeladen. Von diesen erfüllten zehn Patienten die Einschlusskriterien nicht und wurden ausgeschlossen. Nach dem schriftlichen Einverständnis zur Teilnahme wurden die verbliebenen 50 Probanden randomisiert, 26 wurden den Interventionsgruppen zugeteilt, 24 den Wartekontrollgruppen. Nach 5 Monaten (post Intervention) konnten zwei Teilnehmer nicht mehr untersucht werden (je Interventions-, 1 Kontrollgruppe), ein weiterer Drop out ergab sich bei der Follow up-Messung nach 11 Monaten in der Kontrollgruppe. In den Interventionsgruppen wurden insgesamt 5 Probanden als «nicht-teilnehmend» eingestuft, d. h. diese besuchten mindestens zwei Module nicht (weniger als ein Drittel aller möglichen Termine).

2.1.4.1. Stichprobenbeschreibung Das mittlere Alter der Probanden in der randomisierten Stichprobe betrug 48 Jahre. Alle Patienten hatten die Diagnose einer bipolaren Störung (F31), $n=19$ (38 %) davon waren aktuell an einer leichten bis mittelschweren depressiven Episode (F31.1) erkrankt, 11 in der Interventionsgruppe (I) und 8 in der Kontrollgruppe (K), $n=15$ (30 %) erfüllten die Kriterien einer Bipolar II oder Rapid Cycling Störung (F31.8: 6 I, 9 K). 4 Probanden hatten die Diagnose einer bipolaren Störung, gegenwärtig manisch ohne psychotische Merkmale (F 31.1: 1 I, 3 K), 5 Probanden erlebten manische und psychotische Symptome (F31.2: 4 I, 1 K), 4 Probanden waren derzeit remittiert (F31.7: 3 I, 1 K). Jeweils ein Proband mit Bipolar I Störung erlebte eine hypomane Episode (F 31.0: 1 I) und eine schwere depressive Episode (F31.5: 1 K) und ein Proband erfüllte die Kriterien einer nicht näher bezeichneten bipolar affektiven Störung (F31.9: 1 K).

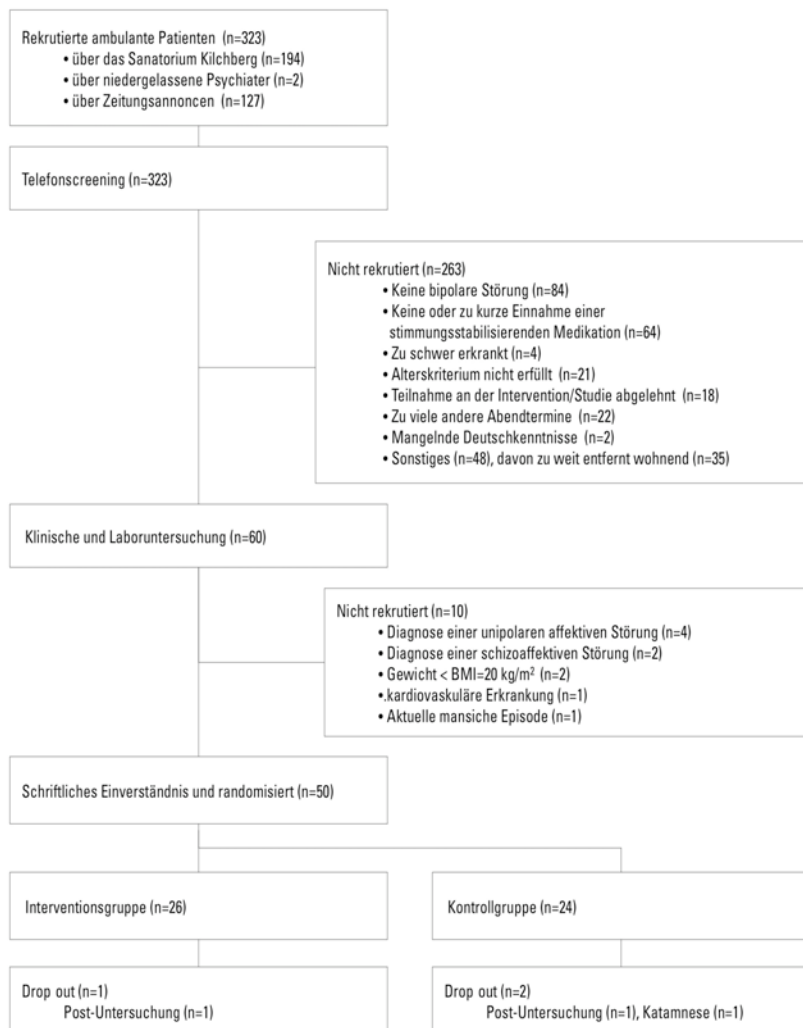


Abbildung 2.2: Rekrutierung und Randomisierung der Stichprobe, dargestellt nach dem CONSORT-Statement (Egger, Juni et al., 2001)

Allen Patienten war mindestens ein Psychopharmakon verschrieben, 47 Probanden (94 %) erhielten gewichtssteigernde Medikamente. Die meisten Patienten (n=38, 74 %) nahmen eine Kombination aus Moodstabilizern, Antidepressiva und/oder Neuroleptika ein. Im Mittel nahmen die Patienten 5.5 Jahre die Medikation ein (zwischen 0.5 und 18 Jahren). Zwei Patienten wechselten im Verlauf der Studie ihre gewichtssteigernde Medikation zu einer gewichtsneutralen Medikation (Interventionsgruppe: n=1, Kontrollgruppe n=1). Die Mehrheit der Patienten (n=26, 52 %) waren übergewichtig (BMI 25–29.9 kg/m²), 15 Patienten (30 %) waren adipös (BMI 30–39.9 kg/m²) und neun Probanden (18 %) waren normalgewichtig (BMI 20–24.9 kg/m²). 32 Patienten (64 %) erfüllten die NCEP ATP II Kriterien für das metabolische Syndrom. Tabelle 2.3 zeigt die Charakteristika der Patienten zur Baseline.

Tabelle 2.3: Baseline Charakteristika der Probanden der Interventions- und der Kontrollgruppe

Charakteristika	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p
n (Frauen / Männer)	26 (13/13)	24 (10/14)	0.56
Alter	48.1 ± 11.5	48.9 ± 12.0	0.81
Gewicht (kg)	84.1 ± 15.3	84.6 ± 13.4	0.90
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 4.5	28.4 ± 3.5	0.99
Taillenumfang (cm)	97.7 ± 12.4	101.0 ± 12.1	0.36
Taillen-Hüft-Verhältnis	0.92 ± 0.09	0.95 ± 0.08	0.29
HbA _{1c} (%)	5.6 ± 0.6	5.5 ± 0.4	0.53
Gesamtcholesterin (nmol/l)	5.6 ± 1.3	5.7 ± 1.0	0.89
HDL-C (nmol/l)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	0.65
LDL-C (nmol/l)	3.2 ± 0.8	3.2 ± 0.9	0.90
CRP (mg/l)	3.2 ± 4.4	1.7 ± 2.0	0.15
Systolischer Blutdruck (mm HG)	129.7 ± 13.9	128.4 ± 13.2	0.75
Diastolischer Blutdruck (mm HG)	82.4 ± 8.7	80.9 ± 7.0	0.54
Bluthochdruck (über 140/90 mm HG) (n)	4	4	1.0
Metabolisches Syndrom * (n)	17	15	0.83
Psychopharmaka (n)	26	24	0.55
Moodstabilizer (n)	7	5	
Moodstabilizer & Antidepressiva (n)	10	14	
Moodstabilizer, Antidepressiva & Neuroleptika (n)	3	5	
Moodstabilizer & Neuroleptika (n)	6	9	
Gewichtssteigernde Psychopharmaka (n)	25	22	0.50
Anzahl gewichtssteigernder Psychopharmaka			0.11
0	1	2	
1	17	10	
2	6	12	
3	2	0	
Dauer der Medikation			0.39
bis zu 6 Monate	4	2	
bis zu 1 Jahr	5	2	
bis zu 2 Jahren	5	3	
bis zu 5 Jahren	8	7	
bis zu 10 Jahren	3	6	
bis zu 20 Jahren	1	4	
BMI Kategorien (n)			0.23
20 – 24.9 kg/m ²	6	3	
25 – 29.9 kg/m ²	13	13	
30 – 34.9 kg/m ²	3	7	
35 – 39.9 kg/m ²	4	1	

* definiert nach NCEP ATP III (2001)

2.1.4.2. Interventionseffekte Die Adhärenz der Lifestyle-Intervention war gut, mit der Gesamtteilnehmerrate von n=21, 80.8 % (Psychologie/Lifestyle: n=21, 80.8 %, Ernährung: n=20, 76.9 % und Fitness: n=19, 73.1 %). Die individuelle Teilnehmerrate stand in keinem Zusammenhang zu den Ergebnisvariablen (Daten nicht gezeigt), war aber signifikant mit dem Alter assoziiert (r=0.43, p=0.03).

Die Intervention hatte einen signifikanten Effekt auf das primäre Ergebnis der Studie, mit einer signifikanten Abnahme des BMI über die Zeit von 0.3 kg/m^2 (95 % CI -0.7 – 0.06) in der Interventionsgruppe, wohingegen die Kontrollgruppe einen Zuwachs von 0.5 kg/m^2 (95 % CI 0.01 – 0.8) zeigte. Die mittleren Differenzen der Veränderungswerte unterschieden sich zwischen den Gruppen ebenfalls signifikant, mit substantiellen und anhaltenden Unterschieden im BMI zwischen den Gruppen nach 5 (0.7 kg/m^2 , 95 % CI 0.2 – 1.3) und nach 11 Monaten (0.8 kg/m^2 , 95 % CI 0.1 – 1.6). Ein ähnlicher Trend war beim Körpergewicht zu beobachten, dieser verfehlte jedoch das statistische Signifikanzniveau von $p=0.05$. Hinsichtlich kardiovaskulärer, glykemischer und metabolischer Parameter zeigten sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen über die Zeit. Auch unterschieden sich die mittleren Differenzen zur Baseline-Messung hinsichtlich der glykemischen und metabolischen Parameter, mit der Ausnahme vom Gesamtcholesterin, nicht signifikant zwischen den Gruppen. Betrachtet man die Anzahl der Personen, welche alle Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllten, so verändert sich diese Anzahl in den Gruppen gegenläufig (jedoch nicht signifikant): In der Interventionsgruppe erfüllten zum Baseline-Zeitpunkt 17 Patienten (65 %) alle Kriterien, nach 5 Monaten bei der Post-Untersuchung 16 Patienten (62 %) und zur Follow up-Messung nach insgesamt 11 Monaten nur noch 14 Patienten (54 %). Im gleichen Zeitraum blieb die Anzahl der Patienten in der Kontrollgruppe, welche alle Kriterien des metabolischen Syndroms erfüllen, bis zur Post-Messung gleich bei 15 (62 %) und stieg bis auf 16 (67 %) in der Follow up-Messung an.

Bezüglich der selbstberichteten körperlichen Aktivität zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Zeit \times Intervention) zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe ($F(2/47)=3.19$, $p=0.05$; $f^2=0.13$, dies entspricht einer kleinen bis mittleren Effektstärke). Die Patienten der Kontrollgruppe bleiben in ihrer Aktivitätsrate über die 5 bzw. 11 Monate relativ stabil, in der Interventionsgruppe kommt es zu einer positiven Veränderung über die Zeit. Betrachtet man die Veränderungen getrennt nach Frauen und Männern, so deutet sich ein (nicht signifikanter) Unterschied in den Verläufen an: Frauen steigern vom Baseline-Zeitpunkt über die Post-Messung bis zur Follow up-Messung nach 11 Monaten im Durchschnitt ihre körperliche Aktivität kontinuierlich leicht (kein signifikanter Unterschied der Verläufe zwischen Frauen der Interaktions- und Kontrollgruppe, $F(2/20)=1.32$, $p=0.29$) wohingegen die Männer der Interventionsgruppe bei der Post-Messung eine deutliche Veränderung zu mehr körperlicher Aktivität aufweisen, die zum Follow up-Zeitpunkt jedoch wieder zurückgegangen ist (Interaktionseffekt (Zeit \times Intervention) ist bei den Männern signifikant, $F(2/24)=4.21$, $p=0.03$).

Tabelle 2.4: Veränderungen der klinischen und metabolischen Parameter in der Interventions- und Kontrollgruppe (die Werte zeigen, wenn nicht anders beschrieben, die Unterschiede in den Mittelwerten (95 % Konfidenzintervall), grosse positive Mittelwertsdifferenzen zeigen grosse Interventionseffekte)

Variable	Interventionsgruppe (n=26)			Kontrollgruppe (n=24)			Interaktion (Zeit × Intervention)	Mittlere Differenz der Veränderungen ab Baseline	
	Baseline	5 Monate	11 Monate	Baseline	5 Monate	11 Monate		Veränderung 0–5 Monate	Veränderung 0– 11 Monate
BMI (kg/m ²)	28.4 (26.8–30.0)	28.1 (26.5–29.6)	28.1 (26.3–29.8)	28.4 (26.7–30.0)	28.7 (27.1–30.4)	28.8 (27.0–30.6)	p=0.03	0.7 ^{*)} (0.2–1.3)	0.8 ^{*)} (0.1–1.6)
Gewicht (kg)	84.1 (78.5–89.7)	83.2 (77.7–88.7)	83.3 (77.2–89.4)	84.0 (78.1–89.8)	85.0 (79.2–90.7)	85.3 (79.0–91.6)	p=0.08	1.9 ^{*)} (0.2–3.6)	2.1 (–0.3–4.4)
Taillenumfang (cm)	97.7 (92.9–102.6)	96.2 (91.3–101.2)	95.9 (90.7–101.2)	100.0 (94.9–105.0)	100.7 (95.5–105.8)	98.7 (93.2–104.2)	p=0.37	2.2 (–0.8–5.2)	0.5 (–3.2–4.1)
HbA _{1c} (%)	5.6 (5.4–5.8)	5.6 (5.4–5.8)	5.6 (5.5–5.8)	5.5 (5.3–5.7)	5.4 (5.1–5.6)	5.5 (5.3–5.7)	p=0.27	–0.2 (–0.3–0.03)	–0.05 (–0.3–0.2)
Gesamtcholesterin (nmol/l)	5.6 (5.2–6.1)	5.4 (5.0–5.8)	5.4 (5.0–5.8)	5.7 (5.2–6.1)	5.6 (5.2–6.0)	5.9 (5.5–6.4)	p=0.09	0.1 (–0.3–0.6)	0.5 ^{*)} (0.03–0.9)
HDL (nmol/l)	1.3 (1.2–1.4)	1.3 (1.2–1.4)	1.3 (1.2–1.5)	1.3 (1.2–1.4)	1.3 (1.2–1.4)	1.4 (1.3–1.5)	p=0.55	0.01 (–0.09–0.1)	0.06 (–0.06–0.2)
LDL (nmol/l)	3.2 (2.9–3.5)	3.2 (2.8–3.6)	3.2 (2.8–3.6)	3.2 (2.8–3.5)	3.1 (2.8–3.5)	3.3 (2.9–3.7)	p=0.80	–0.04 (–0.4–0.4)	0.1 (–0.3–0.5)
Triglyceride (nmol/l)	2.5 (1.9–3.2)	2.1 (1.6–2.6)	1.9 (1.4–2.5)	2.7 (2.1–3.4)	2.5 (2.0–3.0)	2.8 (2.2–3.3)	p=0.10	0.2 (–0.5–1.0)	0.6 (–0.1–1.4)

Tabelle 2.4 (Fortsetzung): Veränderungen der klinischen und metabolischen Parameter in der Interventions- und Kontrollgruppe

Systolischer BD (mm Hg)	129.7 (124.4–135.0)	127.0 (121.4–132.6)	132.4 (126.0–138.9)	129.3 (123.7–134.8)	128.7 (122.9–134.5)	132.6 (125.9–139.3)	p=0.89	2.3 (–8.3–13.0)	0.6 (–10.4–11.5)
Diastolischer BD (mm Hg)	82.1 (78.5–85.7)	80.3 (76.5–84.2)	85.0 (78.1–92.0)	81.3 (77.4–85.1)	82.5 (78.4–86.5)	82.3 (75.0–89.6)	p=0.55	2.9 (–4.7–10.6)	–1.9 (–11.6–7.8)
CRP (mg/l)	3.2 (1.8–4.5)	3.8 (2.1–5.4)	5.3 (2.5–8.1)	1.7 (0.3–3.1)	3.8 (2.1–5.5)	3.3 (0.4–6.2)	p=0.42	1.5 (–0.6–3.5)	–0.5 (–4.2–3.1)

*) signifikanter Interaktionseffekt (Zeit × Intervention) bei einem Signifikanzniveau von p=0.05

2.1.4.3. Prädiktoren der Interventionseffekte Bei schrittweisen linearen Regressionsanalysen (eingeschlossene Prädiktoren: demographische Faktoren und BMI der Baseline, Medikation, glykämische und metabolische Parameter; Kriterien: Veränderungen des BMI von der Baseline-Untersuchung bis zur Follow up-Messung nach 11 Monaten) zeigten sich die Intervention und das Geschlecht als einzige signifikante Prädiktoren für eine Veränderung im BMI ($R^2_{\text{adjusted}}=0.18$, $p=0.003$, eingeschlossene Prädiktoren: Intervention, $\beta=0.36$, $p=0.009$; Geschlecht, $\beta=0.27$, $p=0.04$). Bei einer Reanalyse der Effekte der randomisierten Intervention getrennt nach Geschlecht, zeigte sich der Effekt auf die BMI-Entwicklung nur bei den Frauen, nicht bei den Männern ($p=0.003$ und $p=0.74$, s. Abbildungen 2.3). Auch die mittleren BMI-Differenzen zur Baseline unterschieden sich signifikant bei den Frauen (Baseline bis Post-Untersuchung nach 5 Monaten: 1.2 (95 % CI 0.6-1.9): $p=0.001$, Baseline bis Follow up nach 11 Monaten: 1.2 (95 % CI 0.04-2.3): $p=0.04$), aber nicht bei den Männern (Baseline bis Post-Untersuchung nach 5 Monaten: 0.3 (95 % CI \square 0.5-1.1): $p=0.54$, Baseline bis Follow up nach 11 Monaten: 0.4 (95 % CI \square 0.6-1.4): $p=0.43$).

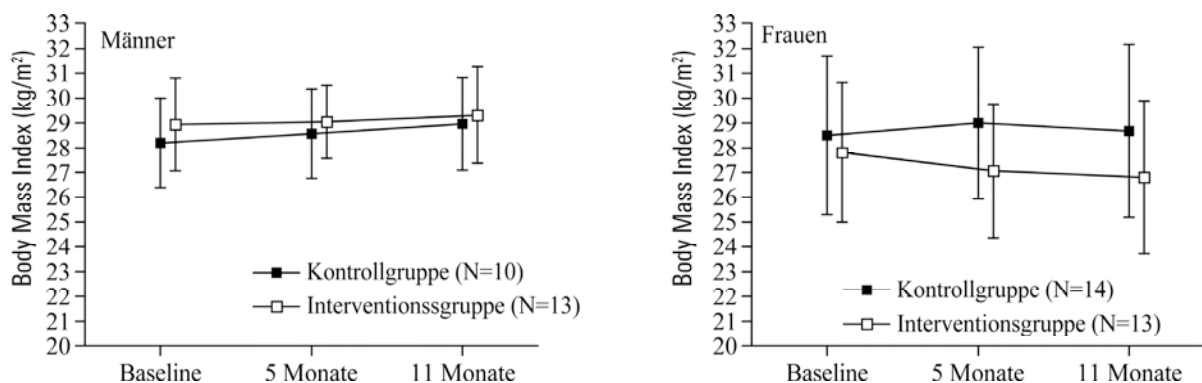


Abbildung 2.3: Unterschiede in den BMI-Entwicklungen über die Zeit zwischen Männern und Frauen

2.1.5. Diskussion

Ziel der durchgeführten Untersuchung war die randomisiert-kontrollierte Evaluation eines multimodalen Interventionsprogramms für Patienten mit bipolaren Störungen zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Beeinflussung des Körpergewichts.

Die Ergebnisse zeigen, dass die durchgeführte Intervention zu einer signifikanten Reduktion des Body Mass Index geführt hat. Die Reduktion des BMI konnte nur bei Frauen beobachtet werden, bei den männlichen Patienten zeigten sich keine interventionsbedingten Veränderungen des BMI. Im Gegensatz zu den signifikanten Veränderungen des BMI konnten keine signifikanten Veränderungen der erhobenen metabolischen Parameter gezeigt werden. Bezüglich der Veränderung

ab der Baseline der selbstberichteten körperlichen Aktivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: Die Interventionsgruppe steigerte ihre körperliche Aktivität, die Kontrollgruppe nicht. Diese Interaktion (Zeit \times Intervention) wurde bei der Berechnung getrennt nach dem Geschlecht nur für die Männer signifikant.

Die positive Veränderung des BMIs ist zwar über den relativ langen Follow up-Zeitraum von 6 Monaten stabil, die Höhe der Veränderung von 0.8 kg/m² erscheint aber eher gering.

Zur Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse der vorliegenden und der zitierten Untersuchungen sind verschiedene mögliche Gründe anzuführen. Erstens gab es in der vorliegenden Untersuchung, im Gegensatz zu anderen Studien (z.B. Mauri et al., 2008; Kwon et al., 2006; Brar et al., 2005), keine Restriktionen in Bezug auf den dem Stimmungsstabilisierer zugrundeliegenden Wirkstoff, so dass auch Patienten teilnahmen, die mit Präparaten mit gering gewichtssteigernden Effekten behandelt wurden. Zweitens war bestehendes Übergewicht oder eine deutliche vorherige Gewichtszunahme aufgrund einer (einheitlichen) gewichtssteigernden Medikation (z.B. Mauri et al., 2008; Brar et al., 2005) kein Einschlusskriterium, so dass der durchschnittliche BMI von 28.4 kg/m² der vorliegenden Stichprobe im übergewichtigen, aber nicht wie bei den meisten Studienpopulationen im adipösen Bereich lag (z.B. 30.0 – 31.1 kg/m² bei Mauri et al., 2008; 32.4 kg/m² bei Khazaal et al., 2007; 30.4 kg/m² bei Wu et al., 2007; 33 kg/m² bei Weber & Wyne, 2006). Wahrscheinlich wurden durch das Ausschlusskriterium eines manifesten Diabetes mellitus übergewichtige Patienten weniger berücksichtigt (vgl. McKibbin et al., 2006).

Im Folgenden sollen die beobachteten Effekte hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutsamkeit diskutiert werden. Fontaine und Kollegen (2001) schätzen einen Anstieg der Todesfälle auf zusätzlich ungefähr 257 Todesfälle auf 100000 Patienten in 10 Jahren bei übergewichtigen Patienten mit einer psychopharmaka-induzierten Gewichtszunahme von nur 2.5 kg. Der Vergleich mit unserer Stichprobe ist schwierig, da auch normalgewichtige Patienten in die Berechnungen eingehen, insgesamt nimmt jedoch die Kontrollgruppe der vorliegenden Studie in 11 Monaten durchschnittlich um 1.3 kg zu, die Interventionsgruppe um 0.8 kg ab, die Differenz der Veränderungen beträgt also nach 11 Monaten 2.1 kg. Allgemein wird bei Übergewichtigen und Adipösen ab einer Gewichtsabnahme von 5 – 7 % von einer deutlichen Verminderung des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos ausgegangen, d.h. die übergewichtigen Patienten unserer Stichprobe müssten weiter abnehmen. Für eine stärkere Gewichtsabnahme ist die Intervention wahrscheinlich zu wenig intensiv (6 Sitzungen Psychoedukation, 4 Sitzungen Ernährungsberatung) und zu kurz. Erfolgreiche Gewichtsreduktionsprogramme beinhalten häufig eine hochfrequenter Ernährungsbildung und zusätzlich kalorienreduzierte Diät (z.B. Mauri et al., 2006).

Die metabolischen Parameter der Probanden der LQ-bip Studie veränderten sich nicht signifikant, was daran liegen könnte, dass sich relativ stabile Patienten in der Stichprobe befanden (Ausschluss Patienten mit Diabetes mellitus, ständige ärztliche Betreuung als Einschlusskriterium). Studien von ähnlicher Dauer (z.B. Mauri et al., 2008) zeigten ebenfalls kaum signifikante Veränderungen, so scheinen metabolische Parameter einer stärkeren oder länger andauernden Lifestyle-Veränderung, eventuell vor allem einer Veränderung der Bewegungsgewohnheiten, zu bedürfen (vgl. Wu et al., 2007).

In der vorliegenden Arbeit fand sich der Effekt der positiven BMI-Entwicklung nur bei den Frauen. In der randomisiert-kontrollierten Studie zur Gewichtsregulation bei Beginn einer Olanzapineinnahme von Littrell (2003) nahmen die Männer stärker zu, als die Frauen. In einer anderen (nicht randomisiert-kontrollierten) Studie nahmen hingegen nur die Männer der Stichprobe ab (Ball et al., 2001). Da Frauen häufig stärker unter ihrem Übergewicht leiden, setzten die Frauen des LQ-bip-Programms ohne allgemeine Diätvorgaben möglicherweise die Empfehlung der Ernährungsberatung eher um als die Männer. Wahrscheinlicher ist aus unserer Sicht ein erhöhter Bewegungslevel im Alltag, da sich eine kontinuierliche (leichte) Steigerung der körperlichen Aktivität bei den Frauen fand (jedoch nicht signifikant). Lifestyle-Modifikationen bergen bei übergewichtigen Frauen ein ähnlich grosses Potential zur Prävention eines Diabetes mellitus oder anderen Folgen des Übergewichts wie eine Behandlung mit Metformin (Knowler et al., 2002) oder ein Aerobic-Programm (Andersen et al., 1999), so dass eine erhöhte Alltagsbewegung den Ausschlag gegeben haben könnte.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist darin zu sehen, dass sich das Programm speziell an Patienten mit bipolaren Störungen richtet und sich in die allgemeine Versorgungspraxis integrieren lässt. Es ist erprobt an einer durchschnittlichen Patientengruppe unter naturalistischen Bedingungen, ohne Einschränkungen der Medikation oder der üblichen Behandlungsmodalitäten. Die manualisierte Intervention ist gut wiederholbar. Durch die Art der Rekrutierung wurde ein breites Spektrum an Patienten mit bipolaren Störungen erreicht. Die Adhärenz – 47 Patienten (94 %) nahmen bis zum Ende der Studie teil – sowie die Teilnahmerate (5 Probanden, 19 %, als «nicht-teilnehmend» eingeschätzt) können im Vergleich zu anderen Programmen und zur Allgemeinbevölkerung als gut angesehen werden. Die Fitnesstrainer des LQ-bip-Moduls Sport beschreiben die Teilnahmerate der Patienten als vergleichbar mit der von durchschnittlichen Besuchern eines Fitnessstudios (vgl. auch Ball et al., 2001, zur Teilnahme am Weight Watchers Programm). Die Tatsache, dass die Teilnahmerate keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, spricht für unsere Beobachtung, dass sich engagierte Teilnehmer nicht über die Anzahl der teilgenommenen Sitzungen von weniger aktiven Teilnehmern unterscheiden lassen. Die Teilnahmerate hängt signifikant

mit dem Alter der Probanden zusammen, dies könnte an der Altersstruktur unserer Stichproben liegen (Durchschnittsalter 48 Jahre), in der sich die wenigen Jüngeren nicht so gut integriert fühlten, oder daran, dass Jüngere aufgrund ihrer Lebenssituation zeitlich oft beanspruchter waren. Die grösste Einschränkung ist vermutlich in der Kürze der Intervention zu sehen (6 Sitzungen Psychoedukation und 4 Sitzungen Ernährungsberatung), vor allem für metabolische Veränderungen scheinen längerfristige Interventionen notwendig zu sein. Auch bei psychoedukativen Gruppentherapien, welche auf die Symptomverbesserung, Stabilität und Adhärenz bei Patienten mit bipolaren Störungen abzielen, scheinen sich längerfristige Ansätze zu bewähren (z.B. Lam, Hayward et al., 2005).

Mit dem LQ-bip-Programm ist es erstmals gelungen, die Effektivität einer multimodalen Lifestyle-Intervention speziell für bipolare Patienten nachzuweisen. Auch wenn die vorliegende Studie Patienten mit einer längeren Einnahme von Psychopharmaka untersucht, lassen sich die Inhalte des LQ-bip-Programms ohne Adaptation auch präventiv zu Beginn einer Medizierung einsetzen. Die Teilnehmer setzen sich individuelle Ziele, daher ist auch eine Mischung aus Prävention und Behandlung nach einer bereits erfolgten Gewichtszunahme möglich, was die Integration in die Versorgungspraxis erleichtert. Um potentielle Veränderungen der metabolischen Parameter oder eine grössere Gewichtsreduktion sinnvoll evaluieren zu können, erscheint eine längere Behandlungs- und Erfassungsphase sinnvoll. Bei einem Einsatz bei adipösen bipolaren Patienten, könnte sich eine vorgeschaltete Gewichtsreduktionsphase mit Kalorienreduktion anbieten.

Wie Wildes und Kollegen (2006) darlegen, ist von einer Interaktion von krankheitsbedingten mit pharmaka-induzierten Faktoren der Gewichtszunahme auszugehen. Aus unserer Sicht sind daher spezifische Ansätze zur Gewichtsregulation für unterschiedliche Patientenpopulationen sinnvoll. Spezifische Gewichtszunahmeprozesse bei bipolaren Patienten – z.B. Binge Eating als Emotionsregulationsmöglichkeit – sollten weiter erforscht werden. Eine möglichst frühe Prävention wäre wünschens- und empfehlenswert, jedoch hat die Mehrzahl der Patienten bereits eine Gewichtszunahme erlebt.

2.2. LQ-bip-Programm: Ein evaluiertes Programm für Menschen mit bipolaren Störungen zur Verbesserung der Lebensqualität und Beeinflussung des Gewichts.

2.2.1. Zusammenfassung

Bipolare Patienten haben ein hohes Risiko, aufgrund eines erhöhten Gewichts an somatischen Erkrankungen zu leiden, ihre Lebensqualität und Lebenserwartung sinkt. Die Gewichtssteigerung kann nicht nur auf die Nebenwirkungen der Psychopharmaka zurückgeführt werden, die Erkrankung selbst sowie ein ungesunder Lebensstil spielen eine Rolle. Bei der Behandlung von Menschen mit bipolaren Störungen stellt die Sicherstellung einer langfristigen Medikamenteneinnahme eine Herausforderung dar, die Adhärenz kann durch eine Gewichtssteigerung herabgesetzt sein. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über verschiedene Programme zur Reduktion einer psychopharmaka-induzierten Gewichtszunahme, welche bisher überwiegend an Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis evaluiert wurden. Ein spezifisches Programm für Patienten mit bipolaren Störungen zur Veränderung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten und langfristigen Gewichtsregulierung wird vorgestellt.

2.2.2. Einleitung

Trotz guter pharmakotherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten, erleben etwa 40 % der bipolaren Patienten innerhalb des ersten Jahres einen Rückfall, 60 % innerhalb von zwei und 73 % innerhalb von fünf Jahren (Gitlin et al., 1995). Patienten mit bipolaren Störungen erlangen zu 30 % bis 60 % nicht ihre vorherige berufliche und soziale Funktionsfähigkeit zurück (MacQueen et al., 2001). Die Adhärenz, d. h. das Ausmass, in welchem das Verhalten des Patienten den Empfehlungen des Arztes entspricht (WHO, 2003), hinsichtlich einer regelmässigen Medikamenteneinnahme spielt bei der Erklärung der hohen Rückfallraten eine entscheidende Rolle. Bei geringer Adhärenz, wie sie über bipolare Patienten berichtet wird (z.B. Fleck et al., 2005), steigt das Risiko einer erneuten Klinikeinweisung signifikant an (Scott & Pope, 2002b). Weiden und Kollegen (2004) konnten zum Beispiel bei 239 Patienten mit Schizophrenie einen linear positiven Zusammenhang zwischen hohem Gewicht und einer niedrigen Adhärenz nachweisen: adipöse Patienten waren dabei am wenigsten adhären, normalgewichtige Patienten nahmen ihre Medikamente hingegen regelmässiger ein.

Im Folgenden sollen die aktuell diskutierten ursächlichen Prozesse bei Gewichtszunahmen bei bipolaren Patienten sowie Interventionsmöglichkeiten bei psychiatrischen Patienten (mit Fokus auf Patienten mit schizophrenen und bipolaren Störungen) beschrieben werden.

2.2.2.1. Prävalenz, Folgen und Erklärungsmodelle von Gewichtszunahme bei bipolaren Patienten Bis zu 74 % der Patienten mit bipolaren Störungen sind übergewichtig oder adipös (Fagiolini et al., 2005; McElroy et al., 2002). Das Risiko für die Entwicklung einer abdominellen Fettverteilung, eines metabolischen Syndroms, eines Diabetes mellitus Typ II sowie weiterer somatischer Erkrankungen ist bei bipolaren Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung sowie gegenüber unipolar Depressiven erhöht (Garcia-Portilla et al., 2008; Fagiolini et al., 2005; McElroy et al., 2004), die Zufriedenheit mit der Medikation sowie die generelle Lebenszufriedenheit kann sinken (Revicki et al., 2003).

Auch wenn ein gewichtssteigernder Effekt für die bei bipolaren Patienten eingesetzten Psychopharmaka inzwischen (in unterschiedlichem Ausmass) als gesichert gilt (Torrent et al., 2008), lässt sich die Gewichtssteigerung nicht ausschliesslich auf die Nebenwirkungen der Psychopharmaka zurückführen.

Wildes und Kollegen (2006) postulieren, dass biologische, psychologische, soziodemographische und behaviorale Faktoren und Prozesse für eine Gewichtszunahme bei bipolaren Patienten verantwortlich gemacht werden können. Ein Teil der Gewichtszunahme lässt sich auf die veränderte Energiebilanz zurückführen, d.h. bipolare Patienten bewegen sich seltener und weniger intensiv und der Prozentsatz der Energiezufuhr durch Kohlehydrate (z.B. süsse Getränke) ist im Vergleich zu Gesunden erhöht (Elmsie et al., 2001). Eine erhöhte Komorbiditätsrate mit Essstörungen unter bipolaren Patienten ist wahrscheinlich (McElroy et al., 2005) und Patienten mit häufigen bipolaren Krankheitsphasen (vor allem depressiven) in der Vorgeschichte neigten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einer Entwicklung von Übergewicht oder Adipositas (Fagiolini et al., 2002, 2003).

2.2.2.2. Interventionsmöglichkeiten zur Gewichtsreduktion bei Patienten mit schizophrenen und bipolaren Störungen Grundsätzlich ist eine psychopharmakologische Behandlung des Übergewichts denkbar, die bisherigen Präparate liefern jedoch widersprüchliche Ergebnisse und sind bisher wenig erforscht (Ganguli et al., 2007), besonders in der Kombination mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten wird vor unerwünschten Interaktionen gewarnt (Chue et al., 2003). Eine Gewichtszunahme im Rahmen der psychopharmakologischen Behandlung bei psychischen Störungen lässt sich nach heutigem Wissensstand mit psychotherapeutischen Inter-

ventionsprogrammen verringern und behandeln (Ávarez-Jiménez et al., 2008; Werneke et al., 2003).

Programme zur Prävention und Behandlung von psychopharmaka-induzierter Gewichtszunahme

Im Folgenden werden evaluierte Programme zur Gewichtsregulation bei Patienten mit Psychopharmaeinnahme vorgestellt, um diese anschliessend mit unserem Programm zu vergleichen. Unseres Wissens nach wurden die bisherigen Programme nicht spezifisch für eine Diagnosegruppe erarbeitet und evaluiert oder (wie unser Programm) in eine störungsspezifische Psychoedukationsgruppe integriert. Da sie jedoch die allgemeinen Module einer Gewichtsprävention bzw. Reduktionsbehandlung beinhalten (Umstellung der Ernährungs-, Bewegungsgewohnheiten und weitere Verhaltensmodifikationen), bieten sie die Vergleichsbasis bezüglich der Durchführbarkeit und Effektivität von Gewichtsregulationsprogrammen bei Patienten mit Psychopharmakabehandlung.

Die dargestellten Arbeiten wurden mit folgenden Begriffen (in unterschiedlichen Kombinationen) in der Online-Suchmaschine PubMed gesucht: «weight gain», «weight loss», «weight change», «antipsychotics», «overweight», «obesity», «management», «behavioral intervention», «bipolar disorder», «prevention», «exercise», «psychoeducation». Zusätzlich wurden die gefundenen Artikel und ältere Reviews nach weiteren relevanten Referenzen durchsucht. Frühere Evaluationsstudien zur Gewichtsreduktion bei psychiatrischen Patienten wurden häufig unkontrolliert bzw. mit parallelisierten Kontrollen (z.T. auf der Grundlage von Krankenakten) durchgeführt, eine vermehrte Forschungstätigkeit zu diesem Thema zeigte sich in den vergangenen zehn Jahren (s. Tabelle 2.5 sowie Pendlebury et al., 2007; Poulin et al., 2007; Mauri et al., 2006; Wirshing et al., 2006; Kalarchian et al., 2005; Menza et al., 2004; Vreeland et al., 2003; O'Keefe et al., 2003; Ball et al., 2001; Cohen et al., 2001; Aquila & Emanuel, 2000). Vor 2003 konnte lediglich eine randomisiert-kontrollierte Studie zu diesem Thema gefunden werden (Rotatori et al., 1980). Bei der Zusammenfassung von Studien beschränken wir uns auf Studien mit diesem Standard (s. Tabelle 2.5) und verzichten auf die Darstellung von nicht-randomisierten und zum Teil älteren Studien (s. hierzu z.B. Werneke et al., 2003).

Die in Tabelle 2.5 vorgestellten Studien unterscheiden sich hinsichtlich der untersuchten Stichproben (jedoch überwiegend aus dem schizophrenen Formenkreis), der Medikamente (frei oder festgelegt, z.B. auf Präparate wie Olanzapin), der Einschlusskriterien (z.B. vorherige Gewichtssteigerung bei Psychopharmakabehandlung, bestehendes Übergewicht etc.) und des Zeitpunktes der Untersuchung (zu Beginn einer Medikation, nach Umstellung auf weniger gewichtssteigernde Präparate oder bei langfristig bestehender Medikation). Des weiteren lassen sich das

Setting (Einzel- versus Gruppensetting, ambulant versus stationär) und die eingesetzten Methoden zur Gewichtsregulierung unterscheiden (Ernährungsberatung mit und ohne Kalorienrestriktion, Aktivitätssteigerung durch Beratung oder begleitende Interventionen, etc.).

Tabelle 2.5 : Gewichtsreduktionsprogramme für psychiatrische Patienten unter Einnahme von Antipsychotika—randomisiert-kontrollierte Studien

Referenz	Patientenpopulation Gewichtszunahme (GZ) als Einschluss, Anzahl in Interventions- (I) und Kontrollgruppe (K),	Dauer Drop out (D) Follow up	Intervention	Signifikante Unterschiede/Veränderungen in Gewicht und BMI in Interventionsgruppe (I) versus Kontrollgruppe (K), sonstige Ergebnisse
Mauri et al., 2008	n=49, (88 %) Bipolare Störungen, Schizoaffective Störungen, psychotische Depression, mind. 7 % GZ unter Olanzapin, I1: 15, I2 (Wartekontrolle zu I1 in den ersten 12 Wochen): 18	12/24 Wochen, D: 16, 12 Wochen K, danach Vergleich zwischen I1 und I2	wöchentliche Psychoedukation & Kalorienrestriktion, I1: Olanzapin & 24 W Intervention von Beginn, I2/K: bis 12. Woche Olanzapin allein (K), danach Olanzapin & 12 W Intervention	Completer:: I1: positive Gewichts- und BMI-Entwicklungen, unterschiedliche Gewichtsentwicklungen I1 versus K, nach 12 Wochen, signifikanter Abfall Insulinlevel und Verbesserung von Lebensqualität und Funktionsfähigkeit in I1 und I2 nach 24 Wochen
Khazaal et al., 2007	n=61 Schizophrenie, Schizoaffective Störungen, 2kg GZ durch Antipsychotika, I: 31, K: 30	12 Wochen, D: 8 (I:6, K:2) Follow up: 12 Wochen	I: 12x Kognitive Verhaltenstherapie-Gruppe (je 2h, Verhalten/Kognitionen zu Gewicht & Essen, Binge Eating), K (2h Ernährungsberatung insgesamt)	I zeigt Verbesserungen hinsichtlich Binge Eating und Kognitionen, K nicht, I nahm nach 24 Wochen mehr an Gewicht/BMI ab, aber kein signifikanter Unterschied zu K
Wu et al., 2007	n=56 stationär, Asiaten, als adipös klassifiziert mit BMI > 27 kg/m ² , Schizophrenie, I: 28, K: 25	6 Monate, D: 3 (K), kein Follow up	I: individuelle Kalorienrestriktion, Bewegung: 3x/Woche: 40 Min. Walking, & 20 Min. Treppensteigen	Unterschiede zwischen I und K nach 3 und 6 Monaten: Gewicht, BMI, Taillenumfang, Hüftumfang; nach 6 Monaten metabolische Parameter verbessert (z.B. Triglyceride)
Álvarez-Jiménez et al., 2006	n=61, Schizophrenie, erste Episode, randomisiert nach Medikation: Risperidon n=23, Olanzapin n=18, Haloperidol n=21, danach randomisiert in I: 35, K: 27	12 Wochen, D: 0, kein Follow up	I: 10–14 x individuelle Psychoedukation (Verhaltensinterventionen, Ernährung, Bewegung) in 12 W; K: unstrukturierte Information; Wiegen für I und K,	I nimmt weniger an Gewicht zu, geringerer BMI und weniger Patienten haben mehr als 7 % an Gewicht zugenommen in I versus K

Tabelle 2.5 (Fortsetzung): Gewichtsreduktionsprogramme für psychiatrische Patienten unter Einnahme von Antipsychotika – randomisiert-kontrollierte Studien

Referenz	Patientenpopulation Gewichtszunahme (GZ) als Einschluss, Anzahl in Interventions- (I) und Kontroll- gruppe (K),	Dauer Drop out (D) Follow up	Intervention	Signifikante Unterschiede/Veränderungen in Gewicht und BMI in Interventionsgruppe (I) versus Kontrollgruppe (K), sonstige Ergebnisse
Kwon et al., 2006	n=48 Schizophrenie, Schizoaffective Störung, Gewichtszunahme von mind. 7 % unter Olanzapin I: 36, K: 15	12 Wochen, D: 12 (I: 11, K: 1), kein Follow up	I: Olanzapineinnahme & 8 individuelle Ernährungs- und Sportberatungen K: Olanzapineinnahme ohne Intervention	Unterschiedliche Veränderungen in Gewicht und BMI: I nehmen stärker ab als K, nach 8 Wochen erstmals signifi- kant
McKibbin et al., 2006	n=77, > 40 Jahre, Schizophrenie oder Schizoaffective Störung mit Diabetes mellitus, I:29, K:28	24 Wochen, D: 7 kein Follow up	I: 24 × Psychoedukation: Diabetes, Ernäh- rung, Bewegung, «gesundes» Verhalten, K: übliche Behandlung	Unterschiede zwischen I und K in Gewicht, Triglyceriden, Wissen über Diabetes mellitus, selbstberichteter Bewe- gung,
Scocco et al., 2006	n=18, Schizophrenie, Schizoaffective Störung, zu Beginn einer Olanzapinein- nahme, I1: 9, K=I2: 8	24 Wochen: 8 Wochen K randomisiert, 8 Wochen Follow up, D: 2	I1: 7–9 Wochen Psychoedukation mit Ernährungsberatung von Beginn einer Olanzapineinnahme an, K/I2: 8 Wochen nur Olanzapin, danach I (s.o.)	I1: Gewichtszunahme geringer als in K nach 8 Wochen, bis Woche 24 (Ende) I1 wieder Gewichtszunahme; I2: ab Woche 9 (Interventionsbeginn) Gewichtsabnahme (vorher Zunahme)
Weber & Wyne, 2006	n=17, Schizophrenie, Schizoaffective Störung, Einschluss: nur ein atypisches Antipsychotikum, überwiegend Frauen afro-amerik. Abstammung, BMI ≥ 25 kg/m ² , I: 8, K: 7	16 Wochen, D: 2 (K), kein Follow up	I: 16 × Kognitive-/Verhaltenstherapie Gruppe K: übliche Behandlung I & K monatliches Wiegen	keine Signifikanz (I nimmt mehr an Gewicht ab als K)
Evans et al., 2005	n=51, Schizophreniespektrum und affek- tive Störungen (n=2 bipolar) mit Beginn einer Olanzapineinnahme in den letzten drei Monaten, I: 29, K: 22	3 Monate, D: 32 (I: 18, K: 14), Follow up: 3 Monate	6 individuelle Sitzungen Ernährungsbera- tung über 3 Monate	I (jeweils nur Completer) nahm signifikant weniger an Gewicht zu als K & Verbesserungen hinsichtlich Bewe- gungslevel, Lebensqualität, Gesundheit und Körperbild
Littrell et al., 2003	n=70, Schizophrenie oder Schizoaffective Störung, zu Beginn einer Olanzapinein- nahme	16 Wochen, D: 0, Follow up: 2 Mona- te	I: 16 × Psychoedukation (Gruppe) zu Ernäh- rung, Bewegung u. gesundem Lebensstil, K: übliche Behandlung	I: keine signifikante Gewichtsveränderung, K: signifikante Gewichtszunahme (nach 4 und 6 Monaten), I & K: Veränderung zwischen Baseline und 4 sowie 6 Monaten signifikant unterschiedlich

Fast in allen vorgestellten Studien werden Patienten aus dem schizophrenen Spektrum untersucht, die Studie von Mauri und Kollegen (2008) bietet eine Ausnahme und ist mit dem hohen Anteil von Patienten mit bipolaren Störungen hinsichtlich der Diagnose vergleichbar mit der Stichprobe unserer Studie¹ (s.u.). Mauri und Kollegen untersuchen bipolare Patienten mit einer Gewichtszunahme von mindestens 7 % unter Olanzapin. Ein Teil der Gruppe nahm von Beginn an einer wöchentlichen Psychoedukationsgruppe teil, der andere erst nach 12 Wochen, wobei anzumerken ist, dass ein relativ hoher Anteil von Patienten die Intervention nicht beendete (Drop outs n=16, 32.7 %). In der zwölften Woche waren die Veränderungen zur Baseline hinsichtlich Gewicht und BMI zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe signifikant unterschiedlich, wobei die Patienten der Interventionsgruppe eine durchschnittliche BMI-Reduktion von 2.7 BMI-Punkten, die der Kontrollgruppe aber keine Veränderung aufwiesen.

Sechs der 11 Studien untersuchen ausdrücklich Patienten unter Einnahme von Olanzapin (präventiv, Scocco et al., 2006; Evans et al., 2005; Littrell et al., 2003; nach einem Wechsel von Olanzapin auf Risperidon, Brar et al., 2005, oder nach einer Gewichtszunahme um mindestens 7 % und fortbestehender Olanzapineinnahme, Mauri et al., 2008; Kwon et al., 2006). Nur in einer Studie (Álvarez-Jiménez et al., 2006) wurde die Stichprobe vor der Randomisierung auf die Bedingungen «Psychoedukation/Kontrolle» auf drei medikamentöse Strategien (Olanzapin, Risperidon und Haloperidol) randomisiert, so dass die Veränderungen des Gewichtes und des BMIs von der Baseline zur Messung nach drei Monaten getrennt nach den Präparaten beurteilt werden konnte. Es handelte sich um Schizophreniepatienten in ihrer ersten Episode, eine Gewichtszunahme trat mit individueller Psychoedukation in geringerem Umfang auf, als ohne (4.1 kg versus 6.9 kg). Die Differenzen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der mittleren Gewichts- und BMI-Veränderungen ab Baseline unterschieden sich aber nur bei den mit Olanzapin und Risperidon behandelten Patienten signifikant.

Ausser in den Studien, bei welchen die Intervention zu Beginn der Erkrankung (Álvarez-Jiménez et al., 2006) oder zu Beginn einer Behandlung mit Olanzapin (Scocco et al., 2006; Evans et al., 2005; Littrell et al., 2003) einsetzt, werden ausschliesslich Patienten mit Übergewicht, Adipositas oder einem Diabetes mellitus Typ II untersucht. Auch ist die Motivation, an Gewicht zu verlieren, teilweise ein Einschlusskriterium (z.B. Brar et al., 2005), was die Aussagekraft hinsichtlich der

¹ Stichproben mit Patienten mit komorbidem Diabetes mellitus als Einschlusskriterium und älteren Patienten (McKibbin et al., 2006) oder mit überwiegend Frauen mit afro-amerikanischer Abstammung (Weber & Wyne, 2006) lassen sich nicht mit den Patienten unserer Studie vergleichen.

Effektivität eines Programms bei einer durchschnittlichen Patientenpopulation in der Versorgungspraxis einschränkt.

In der inhaltlichen Ausrichtung fokussiert ein Programm (Khazaal et al., 2007) mittels kognitiver Verhaltenstherapie vor allem auf eine Veränderung von Kognitionen bezüglich Essen und Gewicht, von Binge Eating-Symptomatik und auf eine Gewichtsreduktion. Über eine je zwölfwöchige Behandlungs- und Follow up-Phase zeigte die Interventionsgruppe zwar Veränderungen, diese unterschieden sich aber nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe stellten jedoch doppelt so viele Patienten im Vergleich zur Interventionsgruppe ihre Medikation auf eine weniger gewichtssteigernde pharmakologische Strategie um, daher ist dieser Ansatz trotzdem weiter zu verfolgen, vor allem für Patienten mit Binge Eating Symptomatik. Neben den Ernährungsberatungen in engeren Sinn (Scocco et al., 2006; Evans et al., 2005; Littrell et al., 2003) und kalorienreduzierten Diäten (Mauri et al., 2008; Wu et al., 2007), gibt es nur ein evaluiertes Programm, welches bei der praktischen Umsetzung zu mehr körperlicher Aktivität über die psychoedukative Motivierung deutlich hinaus geht: Wu und Kollegen (2007) liessen bei 61 Schizophreniepatienten dreimal wöchentlich über 6 Monate ein Bewegungsprogramm begleiten (40 Minuten Walking, 20 Minuten Treppensteigen), dessen Umsetzung mit einem Belohnungssystem flankiert wurde. Zusammen mit einer Kalorienreduktion (um 200 bis 300 kcal pro Tag reduziert – 1300 bis 1500 kcal für Frauen, 1600 bis 1800 kcal für Männer) führte diese Intervention zu einer signifikant unterschiedlichen Veränderung im Vergleich zur Baseline in Interventions- und Kontrollgruppe: Mit Intervention reduzierten sich der BMI (um 5.4 %, -1.59 kg/m^2), das Gewicht (-4.2 kg) und der Taillenumfang (-3.3 cm), ohne kam es zu Zunahmen (0.11 kg/m^2 , 1.0 kg , 1.0 cm).

Vergleicht man die Studien, in welchen auch die Veränderung der metabolischen Parameter wie z.B. Lipidprofile oder Taillen- und Hüftumfang gemessen wurden (zusätzlich zu den folgenden bei Mauri et al., 2006; Kwon et al., 2006; Weber & Wyne, 2006), kam es bei Wu und Kollegen (2007) unter anderem zu einem signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bezüglich der Veränderungen ab Baseline des Taillenumfangs (-3.3 cm versus $+1.0 \text{ cm}$) und der Triglyceride (146.8 versus 239.3), bei McKibbin und Kollegen (2006) gab es unter anderem signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Triglyceride und der selbst berichteten körperlichen Aktivität, Evans und Kollegen (2005) konnten einen signifikanten Unterschied bei den Completern für die Veränderung des Taillenumfangs nachweisen ($+0.4 \text{ cm}$ versus $+2.0 \text{ cm}$ in der Kontrollgruppe).

Die Beurteilung der Effektivität sowie der Durchführbarkeit in der Versorgungspraxis ist jedoch aufgrund der dargestellten Unterschiede eingeschränkt. Teilweise bleiben Patienten in akuten Erkrankungsphasen (Weber & Wyne, 2006) oder mit typischen Komorbiditäten (wie z.B. Sucht-

abhängigkeit) oder vorangegangenen Behandlungsmisserfolgen (z.B. Brar et al., 2005) unberücksichtigt. Hinzu kommen methodische Einschränkungen, so wurden zum Teil sehr geringe Stichprobengrößen untersucht und es gab meist keine oder sehr kurze Follow up-Phasen (maximal drei Monate). Gerade für die Beurteilung einer Gewichtsentwicklung nach Kalorienrestriktion wäre eine Follow up-Messung sinnvoll. Ein weiteres Problem stellen die unterschiedlichen Drop out-Raten dar – von n=0 (z.B. Álvarez-Jiménez et al., 2006) bis über 60 % (Evans et al., 2005: n=32, 63 % nach Follow up).

2.2.3. Detaillierte Vorstellung einer multimodalen Lifestyle-Intervention zur Verbesserung der Lebensqualität und Beeinflussung des Gewichts (Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – das LQ-bip-Programm)

Im Folgenden soll unser Programm «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – LQ-bip» vorgestellt werden, welches 2005/2006 im Raum Zürich/Schweiz durchgeführt wurde.²

Das LQ-bip-Programm ist eine 5-monatige, manualisierte Lifestyle-Intervention für bipolare Patienten mit dem Ziel, einer negativen Gewichtsentwicklung entgegen zu wirken. Es versteht sich nicht als Ersatz, sondern als Ergänzung zu einer Psychotherapie oder einer psychiatrischen Behandlung. Letztere war eine notwendige Voraussetzung zur Teilnahme. Das Programm besteht aus den folgenden drei Modulen: «Psychologie/Lifestyle», «Ernährung» und «Sport», zur Übersicht s. Tabelle 2.6.

Die soziale Integration und Lebensqualität sollte gesteigert werden, daher wurde ein Gruppensetting gewählt und die Intervention fand überwiegend ausserhalb des klinischen Settings statt, um den Transfer zu öffentlichen Angeboten zu erleichtern. Für die Durchführung der Moduls «Sport» konnte eine Kooperation mit örtlichen Fitnessstudios geschlossen werden. Mit einem Patensystem, d.h. jeweils zwei Teilnehmer rufen sich bei verpassten Sitzungen gegenseitig an und informieren sich, und dem Verteilen der Adressen (mit Erlaubnis) wurde die soziale Unterstützung gefördert. Mit der wiederholten Anregung, sich zwischen den Sitzungen individuell zu verabreden, und der Organisation des Abschlussfestes durch die Teilnehmer, sollte die Eigenverantwortung und Selbstwirksamkeit verbessert werden.

² Die Evaluation mit ausführlichen Ergebnissen ist andernorts (XXX, 2008) beschrieben. Im Anschluss an die Darstellung des LQ-bip-Programms wird eine Kurzzusammenfassung der Evaluation dargestellt.

**Tabelle 2.6: Die drei Module des Programms «Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen – LQ-bip»:
«Psychologie/Lifestyle», «Ernährung» und «Sport»**

Die drei Module im Detail	Das Programm im Überblick Sitzungsanzahl, Module und Themen	
<p>Modul 1: Psychologie/Lifestyle</p> <p>Ziele: Gesunde Lebensführung/Lebensqualität fördern: gesunde Ernährung und Bewegung zur langfristigen Gewichtsregulierung soziale Rhythmik, Schlaf, Stressmanagement, Adhärenz (und allgemeine Rückfallprophylaxe) soziale Funktionsfähigkeit, positive Aktivitäten Selbstmanagementfähigkeiten</p> <p>Ort, Leitung und Sitzungsanzahl: Gruppenraum (Psychiatrische Klinik) Psychotherapeutin und Arzt 6 Sitzungen & Fest (Ort entscheiden Patienten)</p> <p>Methoden und Inhalte: Arbeitsblätter, Kleingruppen, Diskussion, Hausaufgaben Aufstellen und regelmässiges Besprechen von Zielerreichungsskalen für die Bereiche Ernährung, Sport, Lebensqualität Führen und Besprechen von Lifecharts (Schlaf, Stimmung, Medikamente, kritische Ereignisse, Ernährung, Bewegung, positive Aktivitäten) Bewegung im Alltag als Ziel und Thema integriert.</p> <p>Modul 2: Ernährung</p> <p>Ziele: gesunde Ernährung fördern (Wissen und praktische Fähigkeiten)</p> <p>Ort, Leitung und Sitzungsanzahl: Lehrküche (Seminarhaus) Ernährungsberaterin und Psychotherapeutin oder Arzt 4 Sitzungen (Ablauf: Theorie, Kochen, Essen)</p> <p>Methoden und Inhalte: Arbeitsblätter, Kochen in Kleingruppen Information über (versteckte) Fette und Kalorien, Menu- und Einkaufsplanung, Alternativen zu alkoholischen Getränken, gesundes Kochen (nach dem Anti-Diät-Prinzip)</p>	1. Sitzung Psychologie	LQ-bip-Programm Lebensqualität
	2. Sitzung Ernährung	Gesunde Ernährung Snacks und Getränke
	3. Sitzung Psychologie	Ziele, Motivation, Bewegung im Alltag
	4. Sitzung Ernährung	Menuplanung, Einkauf, Kochen ohne Fett!
	5. Sitzung Psychologie	Achtsamkeit, Genuss
	6. Sitzung Ernährung	6 Mahlzeiten, Das schnelle Menü!
	7. Sitzung Psychologie	Stressbewältigung I
	8. Sitzung Psychologie	Stressbewältigung II
	9. Sitzung Ernährung	Verhalten im Alltag. Das besondere Menü!
	10. Sitzung Psychologie	Das nehme ich mit! Rückfallprophylaxe
	11. Sitzung (Psychologie)	Abschlussfest
<p>Modul 3 Sport</p> <p>Ziele: Förderung von Sport und Bewegung (Thema Bewegung im Alltag und Zielerreichungsskalierung in Modul 1 integriert) aktive Freizeitgestaltung fördern</p> <p>Ort, Leitung und Sitzungsanzahl: öffentliche Fitnessstudios Trainer/-innen der Fitnessstudios (erhielten einmalige Schulung über bipolare Störungen) 22 wöchentliche Sportkurse (s. rechts) und zusätzliches individuelles Training im Fitnessstudio</p>	<p>Inhalte: Sport-Sitzungen:</p> <p>Begrüssung & Switching spezial, Rücken-training, Fitballtraining, Energietraining, Feedback & Switching, CardioCross, Strong & Stretch, Pilates, Therabandtraining, CardioCross, Feedback & Power Yoga, Chi Ball, Fitballtraining, Switching, Rückentra- ining, Power Yoga, Feedback & Cycling Intervall, CardioCross, Circuitraining, Schluss-Feedback & Switching</p>	

2.2.4. Evaluation des LQ-bip-Programms³

2.2.4.1. Methode und Stichprobe Das Programm wurde mit zwei Interventionsgruppen (insgesamt 26 Patienten) und zwei randomisierten Kontrollgruppen (24 Patienten) durchgeführt. Vor und nach der Intervention (nach 5 Monaten) sowie in einer Katamnese (11 Monate ab Baseline) wurden Gewichte und metabolische Parameter (Body Mass Index, BMI, definiert als Gewicht in kg geteilt durch die quadrierte Grösse in Metern; Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck, Cholesterin, Triglyceride, Low-Density Lipoproteine (LDL), High-Density Lipoproteine (HDL), HbA_{1c}) sowie folgende psychometrische Verfahren erhoben:

Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS, Montgomery & Asberg, 1996),

Young Mania Rating Scale (YMRS, Young, Biggs, Ziegler & Meyer, 1978),

Beck-Depressions-Inventar (BDI, Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995),

Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS, Krüger, Bräunig & Shugar, 1997),

Fragebogen zum Essverhalten (FEV, Pudel & Westenhöfer, 1989),

Kurzform des World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF, Angermeyer, Kilian & Matschinger, 2000).

Zu Beginn wurden Medikamentenprotokolle zur täglichen Aufzeichnung der real eingenommenen Präparate und Dosierungen ausgegeben, zur Follow up- und Katamnese-Messung kamen Life-chart-Interviews zum Einsatz, welche retrospektiv Daten zur Symptomatik, zu besonderen Ereignissen (Suizidgedanken/-versuche, Konflikte) und Bewegungsaktivitäten aufzeichneten.

2.2.4.2. Ergebnisse Die Merkmale der Interventions- und der Kontrollgruppe (Gewicht, BMI, metabolische Parameter, Alter, Dauer der Erkrankung/Medikation) unterschieden sich zu Beginn nicht signifikant. Es konnte eine niedrige Drop out-Rate von 4 % nach 5 Monaten (6 % bei der Katamnese nach insgesamt 11 Monaten) erreicht werden. 5 Patienten der Interventionsgruppen wurden als «nicht-teilnehmend» eingestuft, d.h. dass sie aufgrund von Terminüberschneidungen, Erkrankung oder Motivationsproblemen in mehr als einem Modul an weniger als einem Drittel aller Sitzungen teilnahmen. Die Teilnahmerate war signifikant mit dem Alter der Probanden assoziiert ($r=0.43$, $p=0.03$), je jünger der Patient, desto geringer die Teilnahmehäufigkeit. Möglicherweise waren die Jüngeren aufgrund der Altersstruktur (Durchschnittsalter: 48 Jahre) nicht gut integriert oder sie waren in Beruf und Familie engagierter und verpassten dadurch Sitzungen. Die

³ Das Programm wurde in einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie evaluiert, eine ausführliche Darstellung dieser Studie findet sich bei XXX, 2008, im Folgenden handelt es sich um eine Kurzzusammenfassung.

dargestellten Ergebnisse sind unabhängig von der individuellen Teilnahmehäufigkeit am Programm. In die Intention to treat-Ergebnisse sind die Daten aller 50 Patienten eingegangen.

Die Intervention hatte einen signifikanten Effekt auf die Entwicklung des BMIs: In der Interventionsgruppe nahm der BMI zwischen Beginn und Ende der Intervention um 0.3 kg/m^2 (95 % CI $-0.7-0.06$) ab, in der Kontrollgruppe um 0.5 kg/m^2 zu (95 % CI $0.01-0.8$). Die mittleren Differenzen der Veränderungswerte unterschieden sich zwischen den Gruppen signifikant, auch nach 11 Monaten (Follow up) blieben signifikante Unterschiede im BMI bestehen (0.8 kg/m^2 ; 95 % CI $0.1-1.6$). Dieser Effekt zeigte sich nur bei den Frauen der Stichprobe, bei den Männern konnte keine interventionsbedingte Veränderung nachgewiesen werden. Hinsichtlich der metabolischen Parameter sowie der psychometrischen Messungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

Auch in den psychometrischen Verfahren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Lebensqualität im Verlauf über die Zeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (WHO-QOLBREF: $F(10/186)=0.66$, $p=0.76$), entsprechend zeigten sich keine signifikanten Unterschiede auf der Ebene der Subskalen des WHO-QOLBREF (alle $p > 0.02$). Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede im Essverhalten (FEV) im Verlauf über die Zeit zwischen den beiden Gruppen gefunden werden ($F(6/190)=1.00$, $p=0.42$), alle Subskalen zeigten keine signifikanten Interaktionen, alle $p > 0.10$). Auch zeigten sich keine signifikanten Differenzen der störungsspezifischen Veränderung im Vergleich zur Baseline zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (MADRS ($F(2/47)=0.33$, $p=0.72$); YMRS ($F(2/47)=1.77$, $p=0.18$); BDI ($F(2/47)=0.17$, $p=0.85$); MSS ($F(2/47)=0.13$, $p=0.88$)).

In den Lifecharts konnte beobachtet werden, dass die berichteten Stimmungslagen der Patienten der Intervention im Unterschied zu denen der Kontrolle ausgeglichener erschienen, dieser Effekt liess sich nicht statistisch nachweisen.

Gezeigt werden konnte jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt über die Zeit zwischen den beiden Gruppen bezüglich der selbstberichteten körperlichen Aktivität ($F(2/47)=3.19$, $p=0.05$; $f^2=0.13 \approx$ einer kleinen bis mittleren Effektstärke). Die Patienten der Kontrollgruppe bleiben in ihrer Aktivitätsrate über die 5 bzw. 11 Monate relativ stabil, in der Interventionsgruppe kommt es zu einer positiven Veränderung über die Zeit. Betrachtet man die Veränderungen getrennt nach Frauen und Männern, so deutet sich ein (nicht signifikanter) Unterschied in den Verläufen an: Frauen werden vom Baseline-Zeitpunkt über die Post-Messung bis zur Follow up-Messung nach 11 Monaten immer (etwas) aktiver. Männer hingegen steigern ihre Aktivität während der Intervention erheblich, fallen während des Follow up-Zeitraums von 6 Monaten dann wieder auf ihr Ausgangs-

niveau zurück. Der Interaktionseffekt (Zeit \times Intervention) ist bei den Männern signifikant ($F(2/24)=4.21$, $p=0.03$), die Verläufe der Frauen über die Zeit unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Frauen der Interventions- und der Kontrollgruppe ($F(2/20)=1.32$, $p=0.29$). Diese unterschiedlichen Befunde legen aus unserer Sicht folgende Hypothese nahe: Frauen könnten ihre Alltagsaktivität (Treppensteigen statt Fahrstuhl, zu Fuss/Fahrrad statt mit dem Auto) kontinuierlich gesteigert haben (eher niedrige bis mittlere Intensität mit hoher Häufigkeit) und die Männer der Stichprobe könnten durch die Intervention motiviert worden sein, viel Sport zu treiben (mittlere bis hohe Intensität mit mittlerer bis hoher Häufigkeit), diese Motivation ohne das Fitness-Abo und die «Erinnerung» aber wieder verloren haben. Da sich das Mass der erfragten Aktivitätslevel aus der genannten Intensität und Häufigkeit zusammensetzt und nicht getrennt nach Alltagsbewegung und Sport im engeren Sinn erhoben wird, gründet diese Interpretation (zusätzlich zur Datenlage) auf persönliche Rückmeldungen der Patienten.

2.2.5. Diskussion

Die vorgestellten randomisiert-kontrollierten Studien belegen die Durchführbarkeit und Wirksamkeit von Programmen bei Patienten (meist aus dem schizophrenen Formenkreis) mit psychopharmaka-induzierter Gewichtszunahme (s. Tabelle 2.5). Die positiven Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studien zeigen sich in präventiven Massnahmen zu Beginn einer Medikation mit atypischen Antipsychotika in einer reduzierten Zunahme des Gewichts (in kg) oder BMI (kg/m^2) in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe (Álvarez-Jiménez et al., 2006: 1.4 versus 2.4 kg/m^2 ; Scocco et al., 2006: 0.99 versus 2.96 kg; Completer bei Evans et al., 2005: 0.7 versus 2 kg/m^2 ; Littrell et al., 2003: -0.03 versus 4.4 kg). Bei einem Wechsel von einer gewichtssteigernden Substanz auf eine weniger gewichtssteigernde können verhaltenstherapeutische Massnahmen die Anzahl der Patienten (Completer!) signifikant erhöhen, die mehr als 5 % an Gewicht abnehmen (Brar et al., 2005: 40.9 % versus 14.3 %). Und auch längerfristig behandelte Patienten, die bereits eine psychopharmaka-induzierte Gewichtszunahme erlebt haben, profitieren meist (keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich Gewicht oder BMI bei Khazaal et al., 2007 und Weber & Wyne, 2006) von Interventionen, welche eine Veränderung des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens beinhalten (signifikante Unterschiede in BMI- oder Gewichtveränderungen bei Interventions- und Kontrollgruppe: Completer bei Mauri et al., 2008: $-1.3 \text{ kg}/\text{m}^2$ versus keine Veränderung; Wu et al., 2007: -1.59 versus $0.35 \text{ kg}/\text{m}^2$; Kwon et al., 2006 (n=40 von n=48 in der Analyse): -1.5 versus $-0.6 \text{ kg}/\text{m}^2$; Completer bei McKibbin et al., 2006 (Pat. mit Diabetes mellitus Typ II): -0.7 versus $+1.0 \text{ kg}/\text{m}^2$). Die Aussagekraft dieser Ergebnisse bezieht sich zum Teil nur auf die Completer einer Studie, was die Schwierigkeit aufzeigt, ein Programm mit Menschen mit

schweren psychiatrischen Störungen durchzuführen und zu evaluieren, zum Teil sind die Drop out-Raten erheblich (z.B. 62.7 % bei Evans et al., 2005; 32.7 % bei Mauri et al., 2008; 25 % bei Kwon et al., 2006). Auch lässt sich eine dauerhafte Effektivität teilweise schwer beurteilen, da keine Ergebnisse oder solche von sehr kurzen Follow up-Phasen vorliegen (z.B. Wu et al., 2007; Álvarez-Jiménez et al., 2006; Littrell et al., 2003). Die Ergebnisse in Studien mit flankierenden Massnahmen wie das Belohnungssystem in der Studie von Wu und Kollegen (2007) oder die Erinnerungsanrufe vor jeder Sitzung (Littrell et al., 2003) deuten darauf hin, dass sich die Teilnahmeraten beeinflussen lassen.

Menschen mit bipolaren Störungen haben aufgrund von Faktoren der Erkrankung, des Lebensstils und der notwendigen Psychopharmakabehandlung ein erhöhtes Risiko einer Gewichtszunahme und den damit verbundenen erheblichen medizinischen und psychosozialen Folgen. Mit der vorgestellten Intervention («Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen»-LQ-bip-Programm) ist es gelungen, ein für diese Patientenpopulation spezifisch und wirksames Programm zur Beeinflussung des Gewichts anzubieten, welches sich in die Versorgungspraxis integrieren lässt (wie dies z.B. von Torrent et al., 2008 sowie Fagiolini et al., 2003 gefordert wurde).

Der signifikante, positive Einfluss auf die Entwicklung des BMIs (-0.3 kg/m^2 (95 % CI $-0.7-0.06$) in der Interventionsgruppe versus $+0.5 \text{ kg/m}^2$ (95 % CI $0.01-0.8$) in der Kontrollgruppe), der auch nach 6 Monaten Follow up bestehen blieb, konnte nur für die Frauen der Stichprobe gezeigt werden. Dieser Unterschied widerspricht den Befunden der (nicht randomisiert-kontrollierten) Studie von Ball und Kollegen (2001), in welcher die 7 Männer der Stichprobe mehr an Gewicht abnahmen, als die vier Frauen. Unsere Befunde hinsichtlich der körperlichen Aktivität könnten darauf hindeuten, dass die Frauen der Stichprobe mehr und dauerhafter Aktivitäten in ihren Alltag integrieren konnten, als die Männer der Stichprobe. Eine mögliche geschlechtsspezifische Steigerungsrate der Alltagsbewegungen, welche mit der subjektiven Befragung der Teilnehmer nicht erfasst wurde (eventuell wären hierzu Schrittmessern sinnvoll bzw. die Trennung nach Sport und Alltagsaktivität), könnte bei den Frauen ausschlaggebend gewesen sein (vgl. Andersen et al., 1999).

In der LQ-bip-Studie konnten keine metabolischen Veränderungen nachgewiesen werden, auch zeigte die Intervention in den psychometrischen Verfahren keine statistischen Effekte. Die Intervention ist verhältnismässig kurz (4 Ernährungsberatungen und 6 psychoedukative Sitzungen). Gewichtsreduktionsprogramme umfassen z.T. intensive Ernährungsberatung und Kalorienrestriktion über einen längeren Zeitraum (z.B. Mauri et al., 2008). Bei Wu und Kollegen (2007), der einzigen Studie mit stationären Patienten, wurden Empfehlungen einer erhöhten körperlichen Aktivität in einem Umfang umgesetzt (3 mal wöchentlich 40 Minuten begleitetes Walken und 20

Minuten Treppensteigen und flankierendes Belohnungssystem), welche in einer ambulanten Intervention der psychiatrischen Regelversorgung kaum zu realisieren wäre. Interessant ist die Tatsache, dass sich in den Studien bei schizophrenen Patienten, in denen eine signifikante Steigerung der (selbstberichteten) körperlichen Aktivität nachgewiesen wurde, auch einige Veränderungen hinsichtlich metabolischer Parameter zeigen lassen (Wu et al., 2007; McKibbin et al., 2006). Längerfristige Veränderungen scheinen einer längere Behandlung, vor allem mit verstärkter körperlicher Aktivität, zu bedürfen (s. auch Poulin et al., 2007) – aufgrund meist relativ kurzer Untersuchungszeiträume und häufig fehlender Follow up-Messungen, ist die Datenlage jedoch noch unsicher. Bezogen auf bipolare Patienten gibt es Hinweise, dass eine längerfristige psychotherapeutische Behandlung (mit «Booster-Sitzungen») positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf hat (Lam, Hayward et al., 2005). Eine Kombination einer solchen Behandlung mit Themen der Gewichtsregulation ist aus unserer Sicht sinnvoll und kann sowohl eine langfristige Stabilisierung der somatischen als auch der psychischen Gesundheit fördern.

Die Höhe der Veränderung im BMI in der Interventionsgruppe deckt sich in etwa mit den Befunden von McKibbin und Kollegen (2006), welche jedoch schizophrene Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ II untersuchten (diese Erkrankung wurde bei uns ausgeschlossen). Vergleichbar sind die beiden Studien jedoch hinsichtlich der Tatsache, dass alle Psychopharmaka zugelassen wurden, andere Studien zur Gewichtsreduktion bei längerfristiger Einnahme von Psychopharmaka beschränken sich auf besonders gewichtssteigernde Medikamente bzw. eine dadurch im Vorfeld hervorgerufene Gewichtszunahme und kommen zu höheren (positiven) Gewichtsentwicklungen. Aufgrund der oben beschriebenen Unterschiede der Programme und Studien lassen sich die Ergebnisse kaum vergleichen, weitere Studien mit bipolaren Patienten und unter naturalistischen Bedingungen stehen noch aus.

Grundsätzlich sollte versucht werden, eine Gewichtszunahme zu Beginn einer antipsychotischen Medikation präventiv zu verhindern, es empfiehlt sich, die Beobachtung des Gewichts, des Taillenumfangs, der Glukose- und Lipidlevel vor und während der Behandlung mit atypischen Antipsychotika. Bei einer Gewichtszunahme kann ein Wechsel der pharmakologischen Strategie auf weniger gewichtssteigernde Präparate sinnvoll sein (Weiden, 2007; Ganguli, 2007). In der Behandlung von bipolaren Störungen wurde bei den Substanzen Olanzapin und Clozapin eine besonders hohe Gewichtssteigerung nachgewiesen, danach folgten Quetiapin, Risperidon, Lithium, Valproat und Gabapentin sowie einige Antidepressiva; keine signifikante Gewichtszunahme konnte bei Ziprasidone, Aripiprazole, Carbamazepin und Lamotrigin gezeigt werden (Torrent et al., 2008). Bei der Wahl des Medikaments ist eine individuelle Abwägung zu empfehlen, welche neben dem Behandlungsnutzen, Risiken von metabolischen Veränderungen und anderen Nebenwirkun-

gen sowie die Lebensqualität des Patienten berücksichtigt (Chue et al., 2003). Welchen Einfluss Patienten mit einer gesunden Lebensführung haben, ist nicht abschliessend geklärt, es konnte jedoch durch die Studien gezeigt werden, dass auf die Höhe einer Gewichtszunahme mittels Verhaltensmodifikationen Einfluss genommen werden kann.

Prädiktoren, welche individuell oder krankheitsspezifisch eine Gewichtszunahme erhöhen bzw. verhindern, die psychopharmakologisch ausgelösten Mechanismen, Prädiktoren für (häufig) hohe Drop out-Raten bei Programmen sowie spezifische Verhaltensmodifikationen für unterschiedliche Patientenpopulationen sollten weiter erforscht werden.

3. Allgemeine Diskussion

Die LQ-bip Studie («Lebensqualität für Menschen mit bipolaren Störungen») beschäftigt sich mit der Gewichtszunahme bei bipolaren Patienten, mit den Entstehungsbedingungen, den Folgen und möglichen Behandlungsoptionen. Es wurde ein manualisiertes Programm zur Veränderung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten speziell für diese Patientenpopulation entwickelt, durchgeführt und randomisiert-kontrolliert evaluiert.

Im ersten Artikel wurden die Ergebnisse hinsichtlich der Gewichtsabnahme und verschiedener metabolischer Parameter bei den Teilnehmern des Programms im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe dargestellt. Der zweite Artikel beschäftigt sich mit der Durchführbarkeit und den Resultaten von Programmen zur Prävention und Behandlung von psychopharmaka-induzierter Gewichtszunahme und stellt das LQ-bip-Programm im Detail vor.

Im Folgenden werden die Resultate der LQ-bip Studie kurz dargestellt (3.1.) sowie die Parameter der Durchführung der Studie aufgezeigt und bewertet (3.2.). Abschliessend werden die wesentlichen Ergebnisse im Zusammenhang mit der Literatur diskutiert (3.3.) und ein kurzer Ausblick gegeben (3.4.).

3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zu Beginn unterscheiden sich die Patienten der Interventionsgruppe weder hinsichtlich demographischer noch metabolischer Parameter von den Patienten der Kontrollgruppe. Die Intervention hat einen signifikanten Effekt auf die Entwicklung des BMIs: Der durchschnittliche Unterschied der BMI-Entwicklung beträgt nach dem fünfmonatigen Programm 0.7 kg/m^2 und nach weiteren sechs Monaten Follow up, also elf Monaten insgesamt, 0.8 kg/m^2 . Die Interventionsgruppe reduziert ihren durchschnittlichen BMI nach fünf Monaten von 28.4 kg/m^2 auf 28.1 kg/m^2 und hält diesen auch nach weiteren sechs Monaten der Follow up-Phase (28.1 kg/m^2). Der durchschnittliche BMI der Kontrollgruppe beträgt zu Beginn ebenfalls 28.4 kg/m^2 , nach fünf Monaten 28.7 kg/m^2 und nach elf Monaten 28.8 kg/m^2 . Einen ähnlichen Verlauf zeigt das Körpergewicht, verfehlt aber das Signifikanzniveau ($p=0.08$). Der Unterschied in der Gewichtsentwicklung zwischen den Patienten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe beträgt durchschnittlich nach fünf Monaten 1.9 kg , nach insgesamt elf Monaten 2.1 kg . Während des fünfmonatigen Programms nehmen die Patienten im Durchschnitt von 84.1 kg auf 83.2 kg ab und können diese positive Ge-

wichtsentwicklung auch sechs Monate später mit 83.3 kg noch halten. Die Patienten der Kontrollgruppe nehmen im Zeitraum des Programms von 84.0 kg auf 85.0 kg und nach elf Monaten auf 85.3 kg zu.

Bei der regressionsanalytischen Betrachtung möglicher Prädiktoren für die signifikanten BMI-Veränderungen wurden demographische Daten zu Beginn, die Medikation und metabolische Parameter eingeschlossen. Als einzige signifikante Prädiktoren zeigten sich die Intervention und das Geschlecht ($R^2_{\text{adjustiertes}}=0.18$, $p=0.003$, eingeschlossene Prädiktoren: Intervention, $\beta=0.36$, $P=0.009$; Geschlecht, $\beta=0.27$, $p=0.04$). Der beobachtete Effekt der Unterschiede in den BMI-Veränderungen wird nur für den Vergleich der Frauen zwischen den Gruppen signifikant (Unterschied Baseline zu Post nach fünf Monaten: 1.2 kg/m^2 , $p=0.001$; Baseline zu Follow up nach elf Monaten: 1.2 kg/m^2 , $p=0.04$). Dieser Effekt zeigt sich beim Vergleich der Männer nicht, d.h. hier unterscheiden sich die BMI-Veränderungen nicht signifikant (Baseline zu Post: 0.3 kg/m^2 , $p=0.54$; Baseline zu Follow up: 0.4 kg/m^2 , $p=0.43$). Insgesamt kann die Wirksamkeit des Programms also nur für Frauen, nicht aber für Männer nachgewiesen werden.

Durchschnittliche Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich Veränderungen zum Baseline-Wert bei weiteren metabolischen Parametern können nicht gezeigt werden. Einzig beim Gesamtcholesterin (in nmol/l) und den Triglyceriden (in nmol/l) zeigen sich Trends in eine verbesserte Entwicklung in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Betrachtet man jedoch die Auftretenswahrscheinlichkeit des metabolischen Syndroms nach den Kriterien der NCEP ATP III (2001), so verringert sich in der Interventionsgruppe die Anzahl der Patienten, die unter dem metabolischen Syndrom leiden um 3. Von anfangs 17 Patienten erfüllten am Ende nur noch 14 Patienten die Kriterien, wohingegen in der Kontrollgruppe zu den anfangs 15 Patienten am Ende ein weiterer unter dem metabolischen Syndrom leidet (keine Signifikanz der Veränderung).

Bei den eingesetzten Fragebogen (s. Artikel II), welche sich sowohl auf die bipolare Symptomatik, als auch auf Dimensionen des Essverhaltens und der Lebensqualität beziehen, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Individuelle Rückmeldungen sowie die Ergebnisse der Lifecharts, bei welchen die Patienten retrospektiv ihre Stimmung und andere Parameter einschätzten, deuten auf eine Stabilisierung der Stimmungslage bei den Patienten der Interventionsgruppe hin, auch dieser Eindruck lässt sich jedoch nicht statistisch belegen.

Hinsichtlich der selbst berichteten Bewegung kann ein signifikanter Effekt der Intervention nachgewiesen werden (Interaktion (Zeit \times Intervention): $F(2/47)=3.19$, $p=0.05$; $f^2=0.13 \approx$ einer kleinen bis mittleren Effektstärke). Die Patienten der Kontrollgruppe bewegen sich weder nach 5,

noch nach 11 Monaten häufiger oder intensiver, in der Interventionsgruppe kommt es zu einer positiven Veränderung über die Zeit. Der Effekt wird hier bei den Verläufen der Männer signifikant (Interaktionseffekt (Zeit \times Intervention) $F(2/24)=4.21$, $p=0.03$), in der Interventionsgruppe bewegen sie sich bei der Post-Messung deutlich mehr, zum Follow up-Zeitpunkt gehen die Werte wieder zurück. Die Frauen der Interventionsgruppe steigern ihre körperliche Aktivität (moderater als die Männer) stetig bis zum Follow up Zeitpunkt (kein signifikanter Unterschied zu den Frauen der Kontrollgruppe, $F(2/20)=1.32$, $p=0.29$).

3.2. Bewertung der Stichprobenselektion, Durchführung und Evaluation des LQ-bip Programms

3.2.1. Stichprobengrösse und das Einschlusskriterium der bipolaren Störungen

Durch eine umfangreiche Rekrutierung konnte mit 50 randomisierten Patienten (statt den angestrebten 60) 87 % der angestrebten 90 % Power für eine Effektgrösse von $f^2=0.25$ erreicht werden. Aufgrund unzureichender Rückmeldungen durch ambulante Psychiater, wie vielen Patienten die Studie vorgestellt wurde und da sich nicht eruieren lässt, wie viele Patienten durch die Zeitungsannoncen auf die Studie aufmerksam wurden, ist die Anzahl der angefragten Patienten nicht abzuschätzen.

Die meisten Studien wenden Gewichtsregulationsprogramme bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis an (s. Artikel II, Tabelle 2.5), die LQ-bip Studie ist die erste uns bekannte randomisiert-kontrollierte Studie, die sich bei der Evaluierung eines Programms zur Gewichtsregulierung bei Psychopharmakatherapie ausdrücklich auf die Diagnose der bipolaren Störungen beschränkt. Dies hat den Vorteil, dass die Ergebnisse nicht von der Zusammensetzung der jeweiligen Interventionsgruppe abhängen und das Programm beispielsweise nur bei schizophrenen Patienten, nicht aber bei schizoauffektiven wirkt, wie es bei Studien, welche zwei oder mehr Diagnosegruppen umfassen, nicht auszuschliessen ist. Gewichtsveränderungen, welche aufgrund einer vorherrschenden Diagnosegruppe zustande kommen könnten, werden so kaum berücksichtigt, obwohl eine unterschiedliche Gewichtszunahme bei verschiedenen Erkrankungsbildern wahrscheinlich ist. Für bipolare Störungen stellten Wildes und Kollegen (2006) in ihrem «Biosocial-Behavioral Model of Obesity» die Summe biologischer, psychologischer, soziodemographischer und Verhaltensfaktoren und deren hypothetische Interaktionen vor (s. ausführlich Kapitel 1.3 der vorliegenden Arbeit).

Darüber hinaus ist das LQ-bip Programm in eine ambulant durchgeführte Psychoedukationsgruppe mit spezifischen therapeutischen Fragestellungen (Störungsmodell, Frühwarnsymptome,

Umgang mit Krankheitsymptomen, Chronizität der Erkrankung, Stressmanagement und Schlaf-wach-Rhythmus) integriert und erfüllt die häufig geforderte Eingliederung von Gewichtsregulationsbehandlungen in die psychiatrische Regelversorgung (z.B. Fagiolini et al., 2003; Torrent et al., 2008).

3.2.2. Fortführung der individuellen pharmakologischen Strategien der Patienten

In mehreren Studien wurden einzelne Substanzen und deren Auswirkungen auf die Gewichtsentwicklung untersucht (zum Überblick s. Torrent et al., 2008; Drieling et al., 2007; Allison et al., 1999) und einige Studien zur Gewichtsregulation beschränken sich auf Substanzen, wie z.B. Olanzapin, welche als besonders gewichtssteigernd gelten (s. Tabelle 2.5).

In der vorliegenden Studie wurde die naturalistische Bedingung der medikamentösen Behandlung gewählt, es wurden alle gängigen Stimmungsstabilisierer eingeschlossen, mit Ausnahme von einer Medikation mit Topiramat, da dieses Medikament als gewichtsreduzierend bekannt ist (Torrent et al., 2008). Ausgeschlossen wurden lediglich Patienten, die erst kürzer als 3 Monate mit einer stimmungsstabilisierenden Medikation begonnen haben, um die Ergebnisse der Studie nicht mit Gewichtsentwicklungen zu konfundieren, wie sie bei einer mit Ernährungstherapie begleiteten erstmaligen Medikation zu erwarten sind (z.B. Evans et al., 2005). Andere Medikamente, welche zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden, waren ebenfalls nicht gestattet. Bei einer Einschränkung auf bipolare Patienten mit spezifischen Medikamenten wäre keine angemessene Stichprobengrösse erreichbar gewesen und vor allem wäre die externe Validität eingeschränkt. Álvarez-Jiménez und Kollegen (2006) randomisierten eine Stichprobe bestehend aus Schizophreniepatienten in ihrer ersten Erkrankungsepisode in drei unterschiedliche medikamentöse Strategien (Olanzapin, Risperidon, Haloperidol) bevor sie einer Intervention zur Gewichtsregulierung zugewiesen wurden. Im Unterschied zu dieser Patientenpopulation handelte es sich bei der LQ-bip-Studie um Patienten mit langen Erkrankungszeiten und damit zusammenhängend einer langen Einnahme von Psychopharmaka (durchschnittliche Einnahmedauer 5.5 Jahre). Von den 50 Probanden erhielten 14 Patienten länger als 10 Jahre eine entsprechende Medikation, 5 sogar länger als 20 Jahre. Alle Patienten der vorliegenden Stichprobe nahmen stimmungsstabilisierende Psychopharmaka ein, 47 (94 %) mindestens ein Präparat, welches als gewichtssteigernd bekannt ist. Die meisten Patienten (n=38, 74 %) nahmen eine Kombination aus stimmungsstabilisierenden Medikamenten, Antidepressiva und/oder Neuroleptika ein. Hätte man diese bipolaren Patienten nach einem festen Behandlungsschema mediziert, so wäre man den individuellen Verläufen und Bedingungen nicht gerecht geworden. Da sich jedoch die Anzahl und Dauer der gewichtssteigernden Medikation zum Baseline-Zeitpunkt nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterschied und

der Wechsel von einem gewichtssteigernden auf ein weniger gewichtssteigerndes Präparat gleichverteilt jeweils bei einem Patient der Gruppen vorkam, können Unterschiede in den Gewichtsverläufen der Gruppen auf die Intervention zurückgeführt werden.

Ein Nachteil unseres Vorgehens ist darin zu sehen, dass keine Aussagen über die Gewichtsentwicklungen bei einzelnen Medikamenten gemacht werden können. Auch kommt es in unserer Stichprobe aufgrund unterschiedlich langer Einnahmezeiten wahrscheinlich zu geringeren und uneinheitlicheren Gewichtsabnahmeeffekten. So werden vermutlich einige an Gewicht abnehmen, anderen gelingt es vielleicht besser, ihr Gewicht dauerhaft zu halten und solche mit einer relativ kurzen bisherigen Einnahmedauer werden eventuell ihr Gewicht nur leicht steigern. Eine Patientin hatte etwa in einer depressiven Episode vor Beginn der Intervention abgenommen, bei ihrer deutlichen Gewichtszunahme während des Programmverlaufs handelte es sich um die Wiederherstellung ihres Ausgangsgewichts.

Der grosse Vorteil der Weiterführung der Standardmedikation ist in der externen Validität zu sehen. Ein vorteilhafter Nebeneffekt ergibt sich daraus, dass Probanden bei einem Wechsel der Medikation nicht aus der Studie ausgeschlossen werden mussten und die Drop out-Rate vergrössert hätten.

3.2.3. Stichprobenselektion und Rekrutierung

Grundsätzlich werden Studien häufig unter Ausschluss von Patienten mit Suchtproblematik, anderen Komorbiditäten und Persönlichkeitsstörungen durchgeführt (Zimmerman et al., 2005) oder die Patienten dürfen sich nicht in einer aktuellen Erkrankungsphase befinden (Wu et al., 2007). In der LQ-bip-Studie nahmen auch Patienten mit Komorbiditäten teil, auch mit Suchterkrankungen und Persönlichkeitsstörungen, und viele Patienten traten depressiv oder hypomanisch in die Studie ein. Da eine valide Diagnostik einer Persönlichkeitsstörung bei bipolaren Patienten nur in einem euthymen Zustandsbild durchgeführt werden könnte, wurde in der LQ-bip-Studie auf die Angaben der vorbehandelnden Psychiater zurückgegriffen und auf weiterführende Diagnostik diesbezüglich verzichtet.

Das Programm beschränkt sich nicht auf (bereits) übergewichtige Patienten, welche sich motiviert zur Gewichtsabnahme zeigen (wie z.B. bei Brar et al., 2005; Menza et al., 2004), sondern richtet sich an alle Patienten mit bipolaren Störungen, welche eine stimmungsstabilisierende Medikation einnehmen. Patienten mit einem bestehenden Diabetes mellitus und/oder einer Essstörung, welche eine spezielle Ernährungsberatung bräuchten, sowie Patienten mit akuten Herzerkrankungen wurden jedoch von der Teilnahme ausgeschlossen. Diese Erkrankungen sind häufig die Folge von Übergewicht und metabolischen Veränderungen, so wurde vielleicht gerade der Teil

der bipolaren Patientenpopulation ausgeschlossen, welcher bereits starke körperliche Beeinträchtigungen durch eine langjährige Erkrankungsdauer und (medikamentöse) Behandlung erlebt hat und die Patienten unserer Stichprobe sind möglicherweise eher körperlich gesünder und weniger übergewichtig (vgl. McKibbin et al., 2006) als der Durchschnitt.

Eine Heterogenität der Gruppe ergab sich durch die Art der Rekrutierung. Zum einen wurden die Teilnehmer durch Psychiater angesprochen, worauf hin sich eine stärker belastete, «kliniknahe» Patientenpopulation meldete, zum anderen wendeten sich überwiegend gut integrierte, zum Teil berufstätige, seit Jahren in der Symptomatik stabile Patienten selbstständig auf die Zeitungsannoncen an die Projektleitung.

Insgesamt konnten durch die Art der Selektion und Rekrutierung weithin naturalistische Bedingungen erhalten bleiben: In den Gruppen zeigte sich ein heterogenes Bild, einzelne Patienten waren akut manisch oder schwer depressiv oder mussten der Gruppe für einige Wochen aufgrund der Symptomatik fern bleiben. Spezifische Themen wie Alkoholkonsum, soziale Rückzugstendenzen oder Konflikte aufgrund von distanzlosem Verhalten konnten aufgegriffen werden. Nachteilig ergaben sich zum Teil lange oder häufige Fehlzeiten und möglicherweise konnten wir weniger gute Resultate als bei einer selektierten Stichprobe erreichen. Der Vorteil ist auch hier in der Validität und in der Einsatzfähigkeit des LQ-bip-Programms innerhalb der psychiatrischen Versorgungspraxis zu sehen.

3.2.4. Programmteilnahme und Drop out-Rate

Um die Umsetzung des Programms auch ausserhalb des klinischen Settings zu gewährleisten, wurden die Fitnesstrainer zu einer einmaligen Informationsveranstaltung über bipolare Störungen eingeladen. Die Fitnesstrainer beschrieben eine sehr gute Integration der Patientengruppe in den Fitnessstudioalltag. Von einzelnen Patienten abgesehen, deren «gute Stimmung» im Cafeteriabereich positiv bemerkt wurde, seien keine Patienten (z.B. durch gereiztes, distanzloses oder depressives Verhalten) aufgefallen. Gleichzeitig zeigten Patienten gegenüber ihren Ärzten oder den Leitern des Moduls «Psychologie/Lifestyle» manische oder depressive Stimmungen bis hin zu Suizidgedanken, was als Hinweis dafür gesehen wurde, dass auch hoch belastete bipolare Patienten an einem extern durchgeführten Programm teilnehmen können. Das Auftreten in der Gruppe wurde von vielen als erleichternd für den öffentlichen Rahmen des Fitnessstudios erlebt, die Gruppe diene auch als Korrektiv bei auffälligem Verhalten einzelner. Als messbare Ergebnisse der Durchführbarkeit sind einerseits die Teilnahmezahlen zu sehen sowie die geringe Drop out-Rate.

Von den 26 Patienten der beiden Interventionsgruppen nahmen 21 Patienten (80.8 %) an den drei Modulen teil, 5 Patienten der Interventionsgruppen wurden als «nicht-teilnehmend» eingeschätzt, da sie bei mehr als einem Modul weniger als $\frac{1}{3}$ aller möglichen Sitzungen besucht hatten. Ein Teil der Fehlzeiten lässt sich mit der Intensität (1 bis 2 feste Termine pro Woche) des Kursprogramms über fünf Monate erklären. Die Sitzungen kollidierten teilweise mit familiären oder beruflichen Terminen. Des weiteren zeigten viele Patienten über teilweise lange Zeiträume eine ausgeprägte depressive oder manische Symptomatik, welche ihnen die Teilnahme erschwerte oder unmöglich machte (z.B. durch akute stationäre Klinikaufenthalte). Dazu kamen «normale» Motivationsprobleme (vor allem hinsichtlich des Besuchs des Fitnessstudios), welche nach Angaben der Trainer jedoch dem Durchschnitt allgemeiner Fitnesskurse entsprachen.

Die Teilnahmerate war signifikant mit dem Alter der Probanden assoziiert ($r=0.43$, $p=0.03$), je jünger der Patient, desto geringer die Teilnahmehäufigkeit. Dieser Zusammenhang lässt sich zum einen dadurch erklären, dass unter den 5 nicht-teilnehmenden Patienten jeweils die Jüngsten der Gruppen waren, welche sich möglicherweise aufgrund der Altersstruktur der Gruppe nicht gut integrieren konnten. In den Interventionsgruppen variierte das Alter zwischen 20 und 65 Jahren, Durchschnittsalter war 48 Jahre, wobei nur 3 Teilnehmer unter 30 Jahre alt waren (11.5 %), 2 zwischen 30 und 39 Jahren (7.7 %), 10 zwischen 40 und 49 Jahren (38.5 %), 8 zwischen 50 und 59 Jahren (30.8 %) und 3 über 60 Jahre alt waren (11.5 %). Zum anderen waren eher jüngere Teilnehmer auch engagierter in Beruf und Familie und verpassten dadurch Sitzungen. Die in Kapitel 3.1. dargestellten Ergebnisse sind unabhängig von der individuellen Teilnahmehäufigkeit am Programm. Auch während der Durchführung zeigte sich dieser fehlende Zusammenhang. Aktiv mitarbeitende Teilnehmer waren meist auch beruflich und privat engagierter und hatten daher höhere Fehlzeiten. Sportliche Teilnehmer führten ihre bisherigen Sportarten weiter, so dass sich die (erfassten) Zeiten im Fitnessstudio nicht unbedingt von denen der weniger aktiven unterschieden.

Von den 50 Patienten, welche für die Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden, konnten bei einem Patienten der Kontrollgruppe nach 11 Monaten und bei 2 Patienten (1 Kontrollgruppe, 1 Interventionsgruppe) bereits nach 5 Monaten keine Daten erhoben werden. Die Gründe der verweigerten Teilnahme waren bei der Patientin aus der Interventionsgruppe, dass sie nach der Randomisierung nicht mehr am Programm teilnehmen wollte, da es ihr zu zeitintensiv erschien. In der Folge besuchte sie weder die Sitzungen (eine der 5 Patienten, welche als «nicht-teilnehmend» eingestuft wurden, s.o.), noch die Post- und Katamneseuntersuchungen. Bei den beiden Drop outs der Kontrollgruppe wurden motivationale Gründe angegeben. Die Patienten wurden mit hohem Aufwand zu den Untersuchungen aufgeboten (vielfache Anrufe, individuelle und bei Verpassen mehrmalige Terminangebote), von den Patienten der Interventionsgruppe

schiene die umfangreichen Fragebogen- und Laboruntersuchungen besser toleriert zu werden, da sie das Programm sowie das Fitnessangebot als sehr attraktiv einschätzten (der Anreiz für das Ersatzprogramm der Kontrollgruppe war geringer). Eine Art Belohnung scheint sinnvoll zu sein, so setzten Wu und Kollegen (2007) bei stationären Patienten kleine Belohnungen für die Teilnahme an einem Bewegungsprogramm ein.

Die Drop out-Rate in der LQ-bip-Studie ist mit 4 % bei der Postmessung nach 5 Monaten und mit 6 % bei der Katamnese nach 11 Monaten als sehr niedrig zu bewerten. In vergleichbaren randomisiert-kontrollierten Studien liegen die Drop out-Raten z.T. sehr niedrig (0 % bei Littrell et al., 2003), zum Teil jedoch erheblich höher (63 % bei Evans et al., 2005), was nicht nur die Aussagekraft beeinträchtigt, sondern auch die Schwierigkeit aufzeigt, Patienten langfristig an ein Programm zu binden und in einer Studie zu halten. In der unkontrollierten Studie von Pendlebury und Kollegen (2007) wird dieses Problem besonders deutlich: Die Teilnehmerzahl – 93 Patienten (103 untersuchte Episoden, da einige Patienten nach einer Unterbrechung mehrmals am Training teilnahmen) – sinkt im Verlauf deutlich ab: Bis zur 4. Woche des Trainings nahmen von den 93 Patienten 9 weniger teil (9 %), 16 weitere bis Woche 8 (23 %), jeweils 9 weitere bis Woche 12 und 20, nach einem Jahr waren von den 103 noch 41 Patienten (60 % Drop outs) in der Studie, nach 18 Monaten noch 26 (75 % Drop outs), nach 2 Jahren noch 16 (84 % Drop outs), nach 3 Jahren noch 7 und nach 4 Jahren noch 3 (97 % Drop outs) Patienten. Die Gewichtsabnahme korreliert signifikant mit der Sitzungsanzahl, d.h. die Patienten nehmen desto mehr an Gewicht ab, je länger sie das Programm durchlaufen, aber es ist schwierig, sie zu einer lang andauernden Teilnahme zu bewegen. Möglich wäre auch die Erklärung, dass Patienten mit besonders schnellen, guten Resultaten früh ausscheiden (es gibt keine Kontrollgruppe), dies erscheint jedoch unwahrscheinlich.

3.3. Die LQ-bip Studie im Zusammenhang mit Ergebnissen aus der Literatur

3.3.1. Allgemeine Strategien zur Prävention und Behandlung von Übergewicht

Im Folgenden werden kurz allgemeine nicht-pharmakologische Strategien und Empfehlungen zur Gewichtsregulierung aufgezeigt, da diese auch in Programmen für Patienten mit psychopharmaka-induzierter Gewichtszunahme berücksichtigt werden. Aufgrund der zunehmenden Gesundheitsgefahr durch Übergewicht und Adipositas in der Allgemeinbevölkerung, auch bei Kindern und Jugendlichen, wurden zahlreiche Präventions- und Behandlungsprogramme entwickelt (Tabelle 3.1.).

Tabelle 3.1: Beispiele von Initiativen zur Gesundheitsförderung in der Schweiz und in Deutschland (WHO, 2007)

Schweiz	Deutschland
Der «Fünfte Schweizerische Ernährungsbericht» (2005) dient als Grundlage für Ziele und Programme zur Erhaltung von einem gesunden Körpergewicht	«Besser essen. Mehr Bewegung. Kinderleicht» Programm in Kindergärten und Schulen und an Wochenenden in 40 Städten (www.kinder-leicht.net)
Umsetzung der «WHO strategy on diet, physical activity and health (2004)	«gut drauf»: Aktivitäten in Schule und Freizeit & Broschüren für gesunde Ernährung, Bewegungsverhalten und Stressmanagement bei Jugendlichen (www.bzga.de und www.gutdrauf.net)
SuisseBalance unterstützt Projekte und Massnahmen, die gesundes Bewegungs- und Ernährungsverhalten (besonders bei Kindern und Jugendlichen) vermitteln (www.suissebalance.ch)	Nationaler Radverkehrsplan 2002–2012 FahrRad! (www.bmvbs.de/dokumente/302.9154/Publikationen/dokument.htm)
«Allez Hop»: Initiative zur Bewegungsförderung (www.allezhop.ch)	«Bewegung und Gesundheit» (www.die-praevention.de)
Health-Enhancing Physical Activity (www.hepa.ch): Netzwerk aus verschiedenen Organisationen, Institutionen und Unternehmen auf nationaler, kantonaler und lokaler Ebene zur Förderung der Gesundheit durch Bewegung/Sport	Aktionen für Kinder und Familien (www.ernaehrung-und-bewegung.de)
	Studie über Ernährungsverhalten (www.was-esse-ich.de)

Aus der Adipositasforschung (Pudel, 2003) wird eine langfristige Behandlung empfohlen, mit anfänglicher (mehrmals zu durchlaufender) Gewichtsabnahmephase und späteren, monatlichen Kontakten zur Stabilisierung, wobei oftmals eine Gewichtsstabilität als zufriedenstellend und eine langfristige Gewichtsabnahme von 5 % als Erfolg zu werten sei, welcher jedoch von weniger als 60 % der Behandelten erreicht werde. Aufgrund zu hoher Erwartungen werde der Gewichtsabnahmeprozess oft abgebrochen (Pudel, 2003). Als sinnvoll wird eine Ernährungsumstellung basierend auf natürlichen Lebensmitteln, die nicht viel kosten sollten, Verhaltens- und Kognitionsveränderungen sowie eine vermehrte körperliche Aktivität angesehen (Suter & Vetter, 2000). Niedrige Aktivitätsraten sind nach Eriksson (1997) mit den meisten Symptomen des metabolischen Syndroms verbunden, der inaktive Lebensstil wird von ihm als wichtigster ätiologischer Faktor für die Entwicklung von Übergewicht angesehen.

In einer Studie von Elmslie und Kollegen (2001), bewegten sich Patienten mit bipolaren Störungen signifikant weniger oft und stark und nahmen mehr süsse Getränke zu sich, als eine gesunde Vergleichsgruppe. Zwei allgemeine Hypothesen über das Auftreten von Heisshunger (Pudel, 2003) könnten für diese Patientenpopulation zutreffen: (1) gezügeltes Essen aktiviert ständige Selbstkontrolle, welche durch Gefühle/Stress beeinträchtigt wird, so dass psychologisch gesteuert gegessen wird, verbunden mit Schuldgefühlen und (2) Kohlehydrate steigern das Wohlbefinden, man lernt mit Essen das Wohlbefinden zu steigern.

Die somatische Seite der bipolaren Erkrankungen und die metabolischen Auswirkungen einer langfristigen Behandlung waren in Lehrbüchern (z.B. Marneros, 2004) oder Psychotherapieprogrammen bisher kaum berücksichtigt, obwohl das Mortalitätsrisiko aufgrund von kardiovaskulären und anderen somatischen Erkrankungen gegenüber der Allgemeinbevölkerung stark erhöht ist. Nach einer ersten randomisiert-kontrollierten Studie 1980 (Rotatori et al., 1980) bei psychiatrischen Patienten folgten erst ab 2003 (Littrell et al., 2003) veröffentlichte Studien mit diesem Standard – insgesamt ist in den letzten zehn Jahren das Forschungsaufkommen in diesem Bereich deutlich gestiegen (Pendlebury et al., 2007; Poulin et al., 2007; Mauri et al., 2006; Kalarchian et al., 2005; Menza et al., 2004; Vreeland et al., 2003; O'Keefe et al., 2003; Ball et al., 2001; Cohen et al., 2001; Aquila & Emanuel, 2000). Im Artikel II wurden die randomisiert-kontrollierten Studien vorgestellt (s. Tabelle 2.5). Auch in diesen Studien zeigen sich langfristige Umstellungen von Ernährungs- und Bewegungsverhalten als sinnvoll, wobei Follow up Messungen häufig fehlen; auf eine Wiederholung der Ergebnisse wird an dieser Stelle verzichtet.

3.3.2. Vergleich der LQ-bip-Studie mit anderen randomisiert-kontrollierten Studien

Im Folgenden werden die Ergebnisse der LQ-bip-Studie hinsichtlich des Gewichts und der metabolischen Parameter mit anderen randomisiert-kontrollierten Studien diskutiert. Abschliessend wird der Frage nachgegangen, warum hinsichtlich der psychometrischen Messungen keine positiven Resultate erzielt wurden.

Die Ergebnisse der anderen randomisiert-kontrollierten Studien sind nur bedingt vergleichbar, da sie zum Teil erheblich andere Populationen untersuchten – z.B. Patienten mit Schizophrenie in ihrer ersten Erkrankungsepisode (Álvarez-Jiménez et al., 2006) oder ältere Patienten mit einem Diabetes Mellitus (McKibbin et al., 2006) und ausser bei Mauri und Kollegen (2008) waren bipolare Patienten kaum vertreten.

Das Eintrittskriterium bei vielen Studien war eine vorherige Gewichtszunahme durch Psychopharmaka (s. Tabelle 2.5), häufig durch das besonders gewichtssteigernde Präparat Olanzapin (Mauri et al., 2008; Kwon et al., 2006), das Durchschnittsgewicht war zur Baseline bei den meisten im adipösen, nicht wie in der LQ-bip-Studie im übergewichtigen Bereich (s.u.).

Auch waren die Behandlungssettings sehr unterschiedlich, so behandelten Wu und Kollegen (2007) über ein halbes Jahr stationäre, übergewichtige Patienten und konnten eine begleitete Bewegungssteigerung etablieren (3 mal pro Woche 40 Minuten Walking und 20 Minuten Treppensteigen unter Aufsicht, mit Belohnungssystem), welche im ambulanten Setting sehr schwer zu realisieren wäre. Auch sind Einzelsettings (z.B. Evans et al., 2005) meist intensiver und die Inter-

vention kann individueller angewendet werden als in einer (grossen) Gruppe wie in der LQ-bip-Studie.

Der Schwerpunkt der Behandlung und die Zielsetzungen sind ebenfalls deutlich unterschiedlich (z.B. Khazaal et al., 2007; Tabelle 2.5).

Einschränkend zur Interpretierbarkeit mancher Studien müssen die zum Teil kleinen Stichproben berücksichtigt werden (z.B. Scocco et al., 2006) sowie die Drop out-Raten (s.o.). Eine kontrollierte Follow up-Phase ist für die Aussagekraft von Gewichtseffekten – gerade bei einer Kalorienrestriktion (z.B. Mauri et al., 2008; Wu et al., 2007) – eigentlich unerlässlich, fehlt aber meistens (s. Tabelle 2.5 zum Überblick) oder ist deutlich kürzer als in der LQ-bip-Studie (z.B. Khazaal et al., 2007).

Die positive Veränderung des BMIs in der LQ-bip-Studie ist zwar über einen langen Follow up-Zeitraum von 6 Monaten stabil, die Höhe der Veränderung von 0.8 kg/m² ist aber eher gering. Die Interventionsgruppe hat im Durchschnitt nach 11 Monaten (Follow up-Zeitpunkt) 0.8 kg abgenommen, die Kontrollgruppe im selben Zeitraum 1.3 kg zugenommen (Unterschied nicht signifikant, $p=0.08$). Die klinische Bedeutsamkeit dieser unterschiedlichen Gewichtsentwicklungen wurde bereits im Artikel I diskutiert und soll an dieser Stelle nicht wiederholt werden.

Im Folgenden sollen zum Überblick Vorgehen und Ergebnisse verschiedener Studien dargestellt werden, aufgrund des Zeitpunktes der Intervention (Prävention versus Behandlung) und der Einschlusskriterien (Übergewicht, bestimmtes Medikament) sind die Ergebnisse bezüglich der Höhe der BMI-Veränderung jedoch kaum vergleichbar.

Die präventiv eingesetzten Interventionen wurden alle zu Beginn einer Olanzapinmedikation überprüft. Littrell und Kollegen (2003) konnten mittels einer 16wöchigen Psychoedukationsgruppe eine Gewichtszunahme verhindern, die über die 8 Wochen des Follow up-Zeitraums bestehen blieb (im Vergleich zu 3.3 kg, 4.3 kg nach Follow up in der Kontrollgruppe). Bei Evans und Kollegen (2005) nahmen zwar alle Patienten zu, solche mit 6 individuellen Ernährungsberatungen über 3 Monate aber signifikant weniger (2.0 kg, auch noch nach 3 Monaten Follow up versus 6 kg nach 3 und 9.9 kg nach 6 Monaten in der Kontrollgruppe). Im Unterschied zur LQ-bip-Studie, bei welcher die Probanden in der Mehrzahl seit vielen Jahren erkrankt waren und lange die Psychopharmaka einnahmen (durchschnittlich seit 5.5 Jahren, 18 % der Probanden seit bis zu 10 Jahren und 10 % seit bis zu 20 Jahren), untersuchten Álvarez-Jiménez und Kollegen (2006) Patienten bereits bei ihrer ersten psychotischen Episode (und einer Behandlung mit Neuroleptika seit längstens 6 Wochen). 61 Patienten wurden randomisiert auf 3 pharmakologische Strategien (Risperidon, Olanzapin oder Haloperidol) sowie danach einer psychologische Psychoedukation/Ernährungs- und Bewegungsberatung oder der Standardbehandlung (Hinweise auf mögliche Gewichtszunah-

me, Gewichtskontrolle) zugeteilt. Alle Patienten nahmen an Gewicht zu, in der Interventionsgruppe aber signifikant weniger als in der Kontrollgruppe (4.1 kg versus 6.9 kg), auch der BMI erhöhte sich weniger (1.40 versus 2.39 kg/m²) und in der Interventionsgruppe nahmen weniger Patienten um 7 % an Gewicht zu, als in der Kontrollgruppe (39.3 % versus 78.8 %). Wurden Ergebnisse getrennt nach der pharmakologischen Strategie berechnet, so ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und Standardbehandlung hinsichtlich Gewicht, BMI und Anteil der Probanden mit 7 %iger Gewichtszunahme für Olanzapin und Risperidon, nicht für Haloperidol.

Scocco und Kollegen (2005) konnten bei 9 Patienten in den ersten 8 Wochen einer Olanzapineinnahme mittels begleiteter Ernährungsberatung eine Gewichtszunahme verhindern (0.99 kg versus 2.96 kg in der Kontrollgruppe), in den folgenden 16 Wochen nach Abschluss der Beratung nahm diese Gruppe jedoch signifikant (um 3.4 kg) zu. Die Kontrollgruppe erhielt nach 8 Wochen die Intervention und konnte ihr Gewicht bis zum Abschluss der Studie nach 16 Wochen wieder senken (−1.77 kg), so dass sie vom Beginn der Olanzapineinnahme keine signifikante Gewichtssteigerung erfuhr (1.19 kg).

In den randomisiert-kontrollierten Studien, welche Patienten nach erfolgter Gewichtszunahme untersuchen, werden normalgewichtige Patienten häufig ausgeschlossen, bei Brar und Kollegen (2005) wurden beispielsweise nur Patienten mit einem BMI von mindestens 26 kg/m² und vorhandener Motivation, an Gewicht abzunehmen, aufgenommen, bei Kwon und Kollegen (2007) lag das Einschlusskriterium bei einer Gewichtszunahme von mindestens 7 %.

Insgesamt liegen die Durchschnittsgewichte und BMI der Interventionsgruppen in den herangezogenen Studien höher als in der LQ-bip-Studie, zum Baseline-Zeitpunkt wiegen die Programmteilnehmer durchschnittlich bis zu 101.3 kg (Brar et al., 2005). Die durchschnittlichen BMI liegen meist im Bereich der Adipositas: 30.0 – 31.1 kg/m² (Mauri et al., 2008), 32.4 kg/m² (Khazaal et al., 2007), 30.4 kg/m² (Wu et al., 2007), 33 kg/m² (Weber & Wyne, 2006). In der LQ-bip Studie beträgt der durchschnittliche BMI zum Baseline-Zeitpunkt lediglich 28.4 kg/m² (Gewicht 84.1 kg) und damit im Bereich des Übergewichts. Wahrscheinlich wurden durch das Ausschlusskriterium eines manifesten Diabetes mellitus übergewichtige Patienten weniger berücksichtigt, bei McKibbin und Kollegen (2006) beträgt der durchschnittliche BMI 33.6 kg/m², sie untersuchten schizophrene Patienten mit einem Diabetes mellitus.

In den Studien mit deutlicheren Gewichtsabnahmeergebnissen, wogen die Patienten wie beschrieben zum Baseline-Zeitpunkt mehr, sie erhielten teilweise umfangreichere Interventionen mit Kalorienrestriktion. Es ist zu vermuten, dass unsere Intervention für weitere Effekte zu wenig intensiv und kurz andauernd war. Beispielsweise erhielten Probanden in der Studie von Mauri und Kollegen (2008) über 12 bzw. 24 Wochen eine individuelle Diätberatung mit einer Kalorienre-

striktion von 500 kcal/Tag im Vergleich zur sonstigen Kalorienzufuhr, mit festgelegten Anteilen der Kohlehydrat-, Fett- und Eiweisszufuhr. In wöchentlichen Sitzungen von ½ Stunde wurden sie angehalten, das Ziel einer Gewichtsabnahme von 2 kg pro Monat zu erreichen. In der Gruppe, welche über die vollen 24 Wochen die Intervention erhielt, betrug die mittlere Gewichtsabnahme 4.5 kg. Nach 12 Wochen hatte die Interventionsgruppe um 3.6 kg abgenommen im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche um 0.2 kg zunahm. Die mittleren Veränderungen zur Baseline betrugen -2.7 kg versus +0.1 kg. Im Vergleich zur LQ-bip Studie hatten die Probanden der Studie von Mauri und Kollegen (2008) eine Gewichtssteigerung von 7 % aufgrund einer Olanzapineinnahme erlebt, die Olanzapineinnahme wurde (leicht verringert) fortgesetzt. So ist der Effekt schwer vergleichbar mit den Gewichtsentwicklungen bei den Probanden der vorliegenden LQ-bip Studie, die keine solche Gewichtsentwicklung (als Einschlusskriterium) erlebt hatten und keine einheitliche (Zusatz-) Medikation erhielten.

Anders als bei Ball und Kollegen (2001), welche eine Gewichtsreduktion nur bei den Männern der Stichprobe nachweisen konnten, fand sich in der vorliegenden Arbeit der Effekt der positiven BMI-Entwicklung nur bei den Frauen. Die Rolle, einer möglicherweise geschlechtsspezifischen Veränderung der Alltagsbewegungen wurde bereits im Teil 2 der vorliegenden Arbeit erläutert.

Die metabolischen Parameter der Probanden der LQ-bip Studie veränderten sich nicht signifikant. Trotz guter Ergebnisse bezüglich der Gewichtsabnahme konnten Mauri und Kollegen (2008) keine signifikanten Verbesserungen der Lipidprofile und des Nüchternblutwerts feststellen, jedoch senkte sich der Insulinlevel signifikant. McKibbin und Kollegen (2006) erreichten mit einer 24wöchige Intervention bei schizophrenen Patienten mit einem Diabetes mellitus positive Veränderungen bezüglich der Triglyceride, des Gewichts und des selbst berichteten Aktivitätslevels, jedoch keine hinsichtlich der Nüchtern glukose. Signifikante Verringerung des Gewichts und Veränderungen der metabolischen Parameter (HbA_{1c} , systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Hüft- und Taillenumfang, aber keine hinsichtlich der Blutfette) wiesen Menza und Kollegen (2004) in einer kontrollierten (nicht-randomisierten) Studie mit dem einjährigen Programm «Healthy Living» bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung nach. Sie konnten auch eine Veränderung der Bewegungsgewohnheiten zeigen, was eine Voraussetzung für die langfristigen metabolischen Veränderungen darstellen könnte.

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Verbesserungen hinsichtlich der bipolaren Symptomatik nachgewiesen werden. Das LQ-bip-Programm wurde zwar vor allem zur Gewichtskontrolle entwickelt, ein positiver Effekt hinsichtlich der Grunderkrankung wäre jedoch wünschenswert. Colom, Vieta, Renaires und Kollegen (2003) empfehlen für eine Psychoedukation, die über eine Medikamenten-Adhärenzverbesserung hinaus Verlaufsverbesserungen bringen soll,

folgende Bestandteile: Lifestyle Regularität und gesunde Gewohnheiten fördern, Prodromsignale erkennen und frühe Interventionen sowie Treatment Compliance fördern. Ihr Programm geht über 20 Sitzungen innerhalb von etwa ½ Jahr. Die empfohlenen Bestandteile sind zwar alle im LQ-bip Programm enthalten, jedoch ist der psychoedukative Umfang sehr gering – in 6 Sitzungen findet sowohl die Beschäftigung mit den individuellen Zielen, der Bewegungsförderung im Alltag als auch mit der Psychoedukation bezüglich der bipolaren Symptomatik statt. Wie bereits oben geschildert, wäre eine längerfristige Intervention wünschenswert, multimodale Behandlungsprogramme werden auch über einen längeren Zeitraum von den Patienten angenommen (z.B. Menza et al., 2004). Eine Intervention bestehend aus Psychoedukation hinsichtlich der bipolaren Symptomatik kombiniert mit Ernährungsberatung und einem begleitenden Fitnessprogramm, liesse sich bei bipolaren Patienten vermutlich auch längerfristig etablieren.

3.4. Kurzer Ausblick

Mit der vorgestellten Evaluation des LQ-bip-Programms konnte gezeigt werden, dass sich eine multimodale Lifestyle-Intervention erfolgreich in die psychiatrische Regelversorgung integrieren lässt. Im Unterschied zu früheren Programmen und Studien (s. Tabelle 2.5), wurde das LQ-bip-Programm für eine spezifische Patientengruppe konzipiert, so dass störungsspezifische, psychoedukative Bestandteile integriert werden konnten (z.B. Soziale Rhythmik, Heißhunger, Alkohol, Stressmanagement, sozialer Rückzug versus Distanzlosigkeit, usw.). Der Vorteil des störungsspezifischen Vorgehens ist unter anderem, dass spezifische Probleme bezüglich des Essverhaltens und der Bewegung berücksichtigt werden können. Bipolare Patienten bewegen sich im Durchschnitt weniger als gesunde Personen, sie essen und trinken im Verhältnis mehr süsse Nahrungsmittel, Frauen mit einer bipolaren Störung essen in einer Stichprobe insgesamt mehr (Elmslie et al., 2000, 2001; McElroy et al., 2002). Möglicherweise treten Essstörungen (vor allem Binge eating) in der Gruppe der bipolaren Patienten gehäuft auf (McElroy et al., 2002, 2005; McElroy, 2004). Die Entwicklung von spezifischen Behandlungsprogrammen für bipolare Patienten mit komorbiden Essstörungen und die Erforschung dieser Komorbidität stehe laut McElroy und Kollegen (2005) noch aus.

Es gilt als gesichert, dass viele der in der Behandlung von bipolaren Patienten eingesetzten Psychopharmaka gewichtssteigernd wirken (Torrent et al., 2008). Wildes und Kollegen (2006) bieten einen Überblick über mögliche Faktoren für die Entwicklung von Übergewicht bei bipolaren Patienten und den bisherigen Forschungsstand. Welchen Anteil an der Entwicklung von Übergewicht, dem metabolischen Syndrom und seinen Folgen die pharmakologische Behandlung hat und

welche Prädiktoren beispielsweise in der Erkrankung selbst und im Verhalten zu suchen sind, sollten noch weiter erforscht werden.

Die vorliegende Studie konnte einen signifikanten interventionsbedingten Einfluss auf die BMI-Entwicklung nachweisen, der auch über den Follow up-Zeitraum bestehen blieb. Die körperliche Aktivitätsrate der Interventionsgruppe konnte gesteigert werden. Warum in der vorliegenden Stichprobe der Effekt der positiven BMI-Veränderung nur für die Frauen gefunden werden konnte, ist nicht abschliessend geklärt. Prädiktoren für eine erfolgreiche Programmteilnahme bzw. spezifische Interventionen für Subgruppen sollten weiter erforscht werden. So könnte beispielsweise eine vorgeschaltete Kalorienrestriktion bei übergewichtigen oder adipösen Patienten günstig sein. Die Forschungsaktivität im Bereich der Prävention und Behandlung von psychopharmaka-induzierten Gewichtszunahme ist erst in den letzten 10 Jahren (mit randomisiert-kontrollierten Studien) gesteigert worden. Doch schränken die zum Teil hohen Drop out-Raten die Aussagekraft ein. Grössere Studien mit (längeren) Follow up-Phasen stehen noch aus. Um Implikationen für die Versorgungspraxis ableiten zu können, sollten sie nach Möglichkeit unter naturalistischen Bedingungen durchgeführt werden. Häufig werden jedoch komorbide Patienten ausgeschlossen oder das Setting entspricht nicht den «normalen» Bedingungen der Versorgungspraxis, dabei sind komorbide bipolare Patienten die Regel, nicht die Ausnahme (McElroy, 2004; McElroy et al, 2001). Die LQ-bip-Studie konnte zeigen, dass komorbide, zum Teil aktuell erkrankte bipolare Patienten von einer Lifestyle-Intervention zur Veränderung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten profitieren können und diese Intervention in die übliche Versorgungspraxis integrierbar ist.

4. Literatur

- Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Gomez-Perez, F. J., Valles, V., Rios-Torres, J. M., Franco, A., et al. (2003). Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. *Diabetes Care*, 26(5), 1635.
- Akiskal, H. S. (1994). The temperamental borders of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 397 (Suppl), 32-37.
- Akiskal, H. S. (2002). Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorder. In M. Maj, H.S. Akiskal, J.J. Lopez-Ibor & N. Sartorius (Eds.), *Bipolar disorder* (WPA series, evidence and experience in psychiatry ; v. 5). New York: John Wiley & Sons.
- Akiskal, H. S. & Benazzi, F. (2005). Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: Toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry*, 66, 914-21.
- Akiskal, H. S., Brieger, P., Mundt, C., Angst, J. & Marneros, A. (2002). Temperament und affektive Störungen. Die TEMPS-A-Skala als Konvergenz europäischer und US-amerikanischer Konzepte. *Nervenarzt*, 73(3), 262-71.
- Al-Lawati, J. A., Mohammed, A. J., Al-Hinai, H. Q. & Jousilahti, P. (2003). Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care*, 26(6), 1781-85.
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059-62.
- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., et al. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156(11), 1686-96.
- Altshuler, L. L., Suppes, T., Black, D. O., Nolen, W. A., Leverich, G., Keck, P. E. J., et al. (2006). Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry*, 163(2), 313-15.
- Alvarez-Jimenez, M., Gonzalez-Blanch, C., Vazquez-Barquero, J. L., Perez-Iglesias, R., Martinez-Garcia, O., Perez-Pardal, T., et al. (2006). Attenuation of antipsychotic-induced weight gain with early behavioral intervention in drug-naive first-episode psychosis patients: A randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 67(8), 1253-60.
- Alvarez-Jimenez, M., Hetrick, S. E., Gonzalez-Blanch, C., Gleeson, J. F. & McGorry, P. D. (2008). Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*, 193(2), 101-07.

- Andersen, R. E., Wadden, T. A., Bartlett, S. J., Zemel, B., Verde, T. J., & Franckowiak, S. C. (1999). Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 281(4), 335-40.
- Angermeyer, M. C., Kilian, R. & Matschinger, H. (2000). WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF-Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Göttingen: Hogrefe.
- Angst, J. (1987). Switch from depression to mania, or from mania to depression: role of psychotropic drugs. *Psychopharmacol Bull*, 23(1), 66-67.
- Angst, J. (1998). The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*, 50(2-3), 143-51.
- Angst, J. (2004). *Bipolare Störungen: Epidemiologie, Diagnostik und Langzeitbehandlung*. Vortrag an der 1. Jahrestagung der SGBS (Schweizerische Gesellschaft für bipolare Störungen), Zürich.
- Angst, J. (2006). *Bipolare Störungen: Diagnostik, Differentialdiagnostik und Komorbidität*. Vortrag an der 3. Jahrestagung der SGBS (Schweizerische Gesellschaft für bipolare Störungen), Zürich.
- Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., Zhang, H. & Merikangas, K. (2002). Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord*, 72(2), 125-38.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D. & Rössler, W. (2003a). Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13(Suppl 2), 43-50.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D. & Rössler, W. (2003b). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73, 133-46.
- Antonijevic, I. A., Murck, H., Frieboes, R. M., Horn, R., Brabant, G. & Steiger, A. (1998). Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res*, 32(6), 403-10.
- Aquila, R. & Emanuel, M. (2000). Interventions for Weight Gain in Adults Treated With Novel Antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2(1), 20-23.
- Araneta, M. R., Wingard, D. L. & Barrett-Connor, E. (2002). Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women : a high-risk nonobese population. *Diabetes Care*, 25(3), 494-99.
- Arnold, L. M., Witzeman, K. A., Swank, M. L., McElroy, S. L. & Keck, P. E. Jr (2000). Health-related quality of life using the SF-36 in patients with bipolar disorder compared with patients with chronic back pain and the general population. *J Affect Disord*, 57(1-3), 235-39.
- Arolt, V., & Behnken, A. (2003). Epidemiologie Bipolarer Störungen. In Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen (Hrsg.), *Weissbuch Bipolare Störungen in Deutschland (S.13-22)*. Norderstedt: Books on Demand GmbH.

- Ashman, S. B., Monk, T. H., Kupfer, D. J., Clark, C. H., Meyers, F. S., Frank, E., et al. (1999). Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 86, 1-8.
- Azizi, F., Salehi, P., Etemadi, A. & Zahedi-Asl, S. (2003). Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 61(1), 29-37.
- Balázs, J., Benazzi, F., Rihmer, Z., Rhimer, A., Akiskal, K. K. & Akiskal, H. S. (2006). The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: Implications for suicide prevention. *Journal of Affective Disorders*, 91, 133-38.
- Balkau, B., Charles, M. A., Drivsholm, T., Borch-Johnsen, K., Wareham, N., Yudkin, J. S., et al. (2002). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*, 28(5), 364-76.
- Ball, J. R., Mitchell, P. B., Corry, J. C., Skillecorn, A., Smith, M. & Malhi, G. S. (2006). A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry*, 67, 267-286.
- Ball, M. P., Coons, V. B. & Buchanan, R. W. (2001). A program for treating olanzapine-related weight gain. *Psychiatr Serv*, 52(7), 967-69.
- Baptista, T. (1999). Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand*, 100(1), 3-16.
- Barba, C., Cavalli Sforza, T., Cutter, J., et al. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163.
- Basco, M. R., & Rush, J. A. (1996). *Cognitive behavioral treatment of manic-depressive disorder*. New York: Guilford Press.
- Basco, M. R. & Rush, J. A. (2005). *Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder*. New York: Guilford Press.
- Basu, R., Brar, J. S., Chengappa, K. N., John, V., Parepally, H., Gershon, S., et al. (2004). The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder--bipolar subtype. *Bipolar Disord*, 6(4), 314-18.
- Bauer, M. S. & McBride, L. (1996). *Structured group psychotherapy for bipolar disorder. The Life Goals Program*. New York: Springer.
- Bauer, M. S., McBride, L., Chase, C., Sachs, G., & Shea, N. (1998). Manual-based group psychotherapy for bipolar disorder: a feasibility study. *J Clin Psychiatry*, 59(9), 449-55.
- Bauer, M. S., McBride, L., Williford, W. O., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., et al. (2006a). Collaborative care for bipolar disorder: part I. Intervention and implementation in a randomized effectiveness trial. *Psychiatr Serv*, 57(7), 927-36.
- Bauer, M. S., McBride, L., Williford, W. O., Glick, H., Kinosian, B., Altshuler, L., et al. (2006b). Collaborative care for bipolar disorder: Part II. Impact on clinical outcome, function, and costs. *Psychiatr Serv*, 57(7), 937-45.

- Baumann, B., Normann, C. & Bielau, H. (2003). Neurobiologische Grundlagen affektiver bipolarer Erkrankungen. *Nervenarzt*, 74(7), 607-23.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F. & Hautzinger, M. (1996). *Kognitive Therapie der Depression*. Weinheim: Beltz.
- Berk, M. & Dodd, S. (2005). Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disorders*, 7, 11-21.
- Bertelsen, A. (1985). Controversies and consistencies in psychiatric genetics. *Acta Psychiatr Scand*, 319(Suppl), 61-75.
- Beyer, J., Kuchibhatla, M., Gersing, K. & Krishnan, K. R. (2005). Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology*, 30(2), 401-04.
- Biederman, J., Mick, E., Hammerness, P., Harpold, T., Aleardi, M., Dougherty, M., et al. (2005). Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry*, 58(7), 589-94.
- Bjorntorp, P. A. (1989). Sex differences in the regulation of energy balance with exercise. *Am J Clin Nutr*, 49(5 Suppl), 958-61.
- Black, D. W., Goldstein, R. B. Mason, E. E., Bell, S. E. & Blum, N. (1992). Depression and other mental disorders in the relatives of morbidly obese patients. *J Affect Disord*, 25(2), 91-95.
- Blanchard, C. M., McGannon, K. R., Spence, J. C., Rhodes, R. E., Nehl, E., Baker, F., et al. (2005). Social ecological correlates of physical activity in normal weight, overweight, and obese individuals. *Int J Obes (Lond)*, 29(6), 720-26.
- Bobes, J., Rejas, J., Garcia-Garcia, M., Rico-Villademoros, F., Garcia-Portilla, M. P., Fernandez, I., et al. (2003). Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res*, 62(1-2), 77-88.
- Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Ketter, T. A., Sachs, G. S., White, R. L. & Thompson, T. R. (2006). Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 163(7), 1199-201.
- Bowden, C. L., Calabrese, J. R., McElroy, S. L., Gyulai, L., Wassef, A., Petty, F., et al. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 57(5), 481-89.
- Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., Yatham, L. N., Asghar, S. A., Hompland, M., et al. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(4), 392-400.
- Bowden, C. L., Grunze, H., Mullen, J., Brecher, M., Paulsson, B., Jones, M., et al. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(1), 111-21.

- Bowden, C. L., Swann, A. C., Calabrese, J. R., Rubenfaer, L. M., Wozniak, P. J., Collins, M. A., et al. (2006). A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*, 67(10), 1501-10.
- Brar, J. S., Ganguli, R., Pandina, G., Turkoz, I., Berry, S. & Mahmoud, R. (2005). Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(2), 205-12.
- Braun, D. L., Sunday, S. R. & Halmi, K. A. (1994). Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med*, 24(4), 859-67.
- Brewerton, T. D., Lydiard, R. B., Herzog, D. B., Brotman, A. W., O'Neil, P. M. & Ballenger, J. C. (1995). Comorbidity of axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry*, 56(2), 77-80.
- Brown, D. W., Brown, D. R., Heath, G. W., Balluz, L., Giles, W. H., Ford, E. S., et al. (2004). Associations between physical activity dose and health-related quality of life. *Med Sci Sports Exerc*, 36(5), 890-96.
- Brown, E. B., McElroy, S. L., Keck, P. E. Jr, Deldar, A., Adams, D. H., Tohen, M., et al. (2006). A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*, 67(7), 1025-33.
- Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L. & Thompson, C. (1999). The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med*, 29(3), 697-701.
- Bryden, K. E. & Kopala, L. C. (1999). Body mass index increase of 58% associated with olanzapine. *Am J Psychiatry*, 156(11), 1835-36.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1995). *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handbuch für die deutschsprachige Fragebogen-Version*. Göttingen: Hogrefe.
- Bushnell, J. A., Wells, J. E., McKenzie, J. M., Hornblow, A. R., Oakley-Browne, M. A. & Joyce, P. R. (1994). Bulimia comorbidity in the general population and in the clinic. *Psychol Med*, 24(3), 605-11.
- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Ascher, J. A., Monaghan, E. & Rudd, G. D. (1999). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60(2), 79-88.
- Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., Yatham, L. N., Behnke, K., Mehtonen, O. P., et al. (2003). A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 64(9), 1013-24.
- Calabrese, J. R., Kasper, S., Johnson, G., Tajima, O., Vieta, E., Yatham, L. N., et al. (2004). International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 571-79.

- Calabrese, J. R., Suppes, T., Bowden, C. L., Sachs, G. S., Swann, A. C., McElroy, S. L., et al. (2000). A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 61(11), 841-50.
- Cameron, A. J., Shaw, J. E., Zimmet, P. Z., Chiltson, P., KGGM, A. & Tuomilehto, J. (2003). Comparison of WHO and NCEP metabolic syndrome definitions over 5 years in Mauritius. *Diabetologia*, 46, A3068.
- Cameron, A. J., Shaw, J. E. & Zimmet, P. Z. (2004). The metabolic syndrome: prevalence in world-wide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2), 351-75.
- Cassano, G. B., Pini, S., Sacttoni, M., Rucci, P. & Dell'Osso, L. (1998). Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*, 59(2), 60-68.
- Chagnon, Y. C., Merette, C., Bouchard, R. H., Emond, C., Roy, M. A. & Maziade, M. (2004). A genome wide linkage study of obesity as secondary effect of antipsychotics in multigenerational families of eastern Quebec affected by psychoses. *Mol Psychiatry*, 9(12), 1067-74.
- Chengappa, K. N., Gershon, S. & Levine J. (2001). The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 3, 215-32.
- Chengappa, K. N., Chalasani, L., Brar, J. S., Parepally, H., Houck, P. & Levine, J. (2002). Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clin Ther*, 24(10), 1576-84.
- Chue, P. & Kovacs, C. S. (2003). Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. *Bipolar Disord*, 5(Suppl 2), 62-79.
- Clarkin, J. F., Carpenter, D., Hull, J., Wilner, P. & Glick, I. (1998). Effects of psychoeducational intervention for married patients with bipolar disorder and their spouses. *Psychiatr Serv*, 49, 531-33.
- Clarkin, J. F., Glick, I. D., Haas, G. L., Spencer, J. H., Lewis, A. B., Peyser, J., et al. (1990). A randomized clinical trial of inpatient family intervention. V. results for affective disorders. *Journal of Affective Disorder*, 18, 17-28.
- Cochran, S. D. (1984). Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 873-78.
- Cochran, S. D. (1986). Compliance with lithium regimes in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Compliance Health Care*, 1, 153-70.
- Cohen, S., Glazewski, R., Khan, S. & Khan, A. (2001). Weight gain with risperidone among patients with mental retardation: effect of calorie restriction. *J Clin Psychiatry*, 62(2), 114-16.
- Colom, F. & Lam, D. (2005). Psychoeducation: improving outcomes in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 20, 359-64.
- Colom, F. & Vieta, E. (2002). Non-adherence in psychiatric disorders: misbehaviour or clinical feature? *Acta Psychiatr Scand*, 105(3), 161-63.

- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Benabarre, A. & Gasto, C. (2000). Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 61(8), 549-55.
- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., et al. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 60(4), 402-07.
- Colom, F., Vieta, E., Reinares, M., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Goikolea, J. M. & Gasto, C. (2003). Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry*, 64(9), 1101-05.
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Reinares, M., & Goikolea, J. M. & Scott, J. (2005). Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability or serum lithium levels. *Bipolar Disorders*, 7(suppl 5), 32-36.
- Colom, F., Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Reinares, M., et al. (2004). Psychoeducation in bipolar patients with comorbid personality disorders. *Bipolar Disord*, 6(4), 294-98.
- Colom, F., Vieta, E., Tacchi, M. J., Sanchez-Moreno, J. & Scott, J. (2005). Identifying and improving non-adherence in bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 7(Suppl 5), 24-31.
- Comings, D. E., Gade, R., MacMurray, J. P., Muhleman, D. & Peters, W. R. (1996). Genetic variants of the human obesity (OB) gene: association with body mass index in young women, psychiatric symptoms, and interaction with the dopamine D2 receptor (DRD2) gene. *Mol Psychiatry*, 1(4), 325-35.
- Cooper, P. J. & Fairburn, C. G. (1986). The depressive symptoms of bulimia nervosa. *Br J Psychiatry*, 148, 268-74.
- Coxhead, N., Silverstone, T. & Cookson, J. (1992). Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 85(2), 114-18.
- Craddock, N., Khodel, V., Van Eerdewegh, P. & Reich, T. (1995). Mathematical limits of multilocus models: the genetic transmission of bipolar disorder. *Am J Hum Genet*, 57(3), 690-702.
- Davenport, Y.B., Ebert, M. H., Adland, M. L. & Goodwin, F.K. (1977). Couples group therapy as an adjunct to lithium maintenance of the manic patient. *Am J Orthopsychiatry*, 47(3), 495-502.
- Deepa, R., Shanthirani, C. S., Premalatha, G., Sastry, N. G. & Mohan, V. (2002). Prevalence of insulin resistance syndrome in a selected south Indian population – the Chennai urban population study 7 (CUPS-7). *Indian J Med Res*, 115, 118-27.
- Delbello, M. P., Findling, R. L., Kushner, S., Wang, D., Olson, W. H., Capece, J. A., et al. (2005). A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(6), 539-47.

- DelBello, M. P., Kowatch, R. A., Adler, C. M., Stanford, K. E., Welge, J. A., Barzman, D. H., et al. (2006). A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(3), 305-13.
- Delbello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L. & Strakowski, S. M. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(10), 1216-23.
- DeWald, T., Khaodhiar, L., Donahue, M. P. & Blackburn, G. (2006). Pharmacological and surgical treatments for obesity. *Am Heart J*, 151(3), 604-24.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt M. H. (2000). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F): Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Weltgesundheitsorganisation (4. Aufl.). Bern: Huber.
- Drieling, T., Biedermann, N. C., Scharer, L. O., Strobl, N., & Langosch, J. M. (2007). Gewichtsveränderungen unter Therapie mit Psychopharmaka. Psychotropic Drug-Induced Change of Weight: A Review. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 75(2), 65-80.
- Dugi, K., Kassassinoff, T. & Nawroth, P. P. (1999). Typ-2-Diabetes mellitus und genetische Defekte der β -Zell-Funktion. In P. P. Nawroth (Hrsg.), *Kompendium Diabetologie*, 1. Auflage (S. 169-268). Berlin: Springer.
- Dunner, D. L. & Fieve, R. R. (1974). Clinical factors in lithiumcarbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiat*, 30, 229-33.
- Eaton, W. W., Anthony, J. C. & Gallo, J. (1997). Natural History of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV Major Depression: The Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow up. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 993-99.
- Eddy, K. T., Keel, P. K., Dorer, D. J., Delinsky, S. S., Franko, D. L., & Herzog, D. B. (2002). Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord*, 31(2), 191-201.
- Edmonds, L. K., Mosley, B. J., Admiraal, A. J., Olds, R. J., Romans, S. E., Silverstone, T., et al. (1998). Familial bipolar disorder: preliminary results from the Otago Familial Bipolar Genetic Study. *Aust N Z J Psychiatry*, 32(6), 823-29.
- Egger, M., Juni, P. & Bartlett, C. (2001). Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA*, 285(15), 1996-99.
- Egger, S., Wieland, R., Ludin, M., Brandli, O., Vetter, W. & Suter, P. M. (2001). Übergewicht und Adipositas im Kanton Zürich. Eine LuftiBus Studie. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 90(13), 531-38.
- Ehlers, C. L., Frank, E. & Kupfer, D. J. (1988). Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 45(10), 948-52.
- Elmslie, J. L., Mann, J. I., Silverstone, J. T., Williams, S. M. & Romans, S. E. (2001). Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 62(6), 486-91.

- Elmslie, J. L., Silverstone, J. T., Mann, J. I., Williams, S. M. & Romans, S. E. (2000). Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*, 61(3), 179-84.
- Erfurth, A., Dobmeier, M. & Zechendorff, M. (2005). *KurzPsychoEdukation für Bipolare Patienten (PEB). Das einfache Kurzprogramm in 6 Modulen*. Stuttgart: Thieme.
- Eriksson, J., Taimela, S. & Koivisto, V. A. (1997). Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 40(2), 125-35.
- Evans, S., Newton, R. & Higgins, S. (2005). Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*, 39(6), 479-86.
- Fagiolini, A., Frank, E., Houck, P. R., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Buysse, D. J., et al. (2002). Prevalence of obesity and weight change during treatment in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 63(6), 528-33.
- Fagiolini, A., Frank, E., Scott, J. A., Turkin, S. & Kupfer, D. J. (2005). Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*, 7(5), 424-30.
- Fagiolini, A., Kupfer, D. J., Houck, P. R., Novick, D. M. & Frank, E. (2003). Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*, 160(1), 112-17.
- Fagiolini, A., Kupfer, D. J., Rucci, P., Scott, J. A., Novick, D. M. & Frank, E. (2004). Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 509-14.
- Fairburn, C. G. & Harrison, P. J. (2003). Eating disorders. *Lancet*, 361(9355), 407-16.
- Faulkner, G. & Cohn, T. A. (2006). Pharmacologic and nonpharmacologic strategies for weight gain and metabolic disturbance in patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*, 51(8), 502-11.
- Fernstrom, M. H. (1995). Drugs that cause weight gain. *Obes Res*, 3 (Suppl 4), 435S-9S.
- Fernstrom, M. H., Epstein, L. H., Spiker, D. G. & Kupfer, D. J. (1985). Resting metabolic rate is reduced in patients treated with antidepressants. *Biol Psychiatry*, 20(6), 692-95.
- Fernstrom, M. H. & Kupfer, D. J. (1988a). Imipramine treatment and preference for sweets. *Appetite*, 10(2), 149-55.
- Fernstrom, M. H. & Kupfer, D. J. (1988b). Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res*, 26(3), 265-71.
- Fleck, D. E., Keck, P. E. Jr., Corey, K. B. & Strakowski, S. M. (2005). Factors associated with medication adherence in African American and white patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(5), 646-52.
- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L. & Johnson, C. L. (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, 288(14), 1723-27.

- Fogarty, F., Russell, J. M., Newman, S. C. & Bland, R. C. (1994). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. *Acta Psychiatr Scand*, 376 (Suppl), 16-23.
- Fontaine, K. R., Heo, M., Harrigan, E. P., Shear, C. L., Lakshminarayanan, M., Casey, D. E., et al. (2001). Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res*, 101(3), 277-88.
- Fontenelle, L. F., Vltor Mendlowicz, M., de Menezes, G. B., Papelbaum, M., Freitas, S. R., Godoy-Matos, A., et al. (2003). Psychiatric comorbidity in a Brazilian sample of patients with binge-eating disorder. *Psychiatry Res*, 119(1-2), 189-94.
- Ford, E. S. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, 28(11), 2745-49.
- Ford, E. S. & Giles, W. H. (2003). A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*, 26(3), 575-81.
- Foreyt, J. P. (2005). Need for lifestyle intervention: how to begin. *Am J Cardiol*, 96(4A), 11E-4E.
- Frank, E., Hlastala, S., Ritenour, A., Houck, P., Ming Tu, X., Monk, T. H., et al. (1997). Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatry*, 41, 1165-73.
- Frank, E., Kupfer, D. J., Thase, M. E., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Fagiolini, A. M., et al. (2005). Two-year outcomes for Interpersonal and Social Rhythm Therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 996-1004.
- Frank, E., Swartz, H. A., Mallinger, A. G., Thase, M. E., Weaver, E. V. & Kupfer, D. J. (1999). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *Journal of Abnormal Psychology*, 108(4), 579-87.
- Frankenburg, F. R. & Zanarini, M. C. (2002). Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*, 63(5), 442-46.
- Ganguli, R. (2007). Behavioral therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 68(Suppl 4), 19-25.
- Ganguli, R., Vreeland, B. & Newcomer, J. W. (2007). Monitoring and managing weight gain in the mentally ill. *J Clin Psychiatry*, 68(6), e14.
- Garcia-Portilla, M. P., Saiz, P. A., Benabarre, A., Sierra, P., Perez, J., Rodriguez, A., et al. (2008). The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 106(1-2), 197-201.
- Gershon, E. S., Bunney, W. E. Jr., Leckman, J. F., Eerdewegh, M. & DeBauche, B. A. (1976). The inheritance of affective disorders: a review of data and of hypotheses. *Behav Genet*, 6(3), 227-61.

- Gershon, E. S., Schreiber, J. L., Hamovit, J. R., Dibble, E. D., Kaye, W., Nurnberger, J. I. Jr., et al. (1984). Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *Am J Psychiatry*, 141(11), 1419-22.
- Ghaemi, S. N. (2000). New treatments for bipolar disorder: the role of atypical neuroleptic agents. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl 14), 33-42.
- Gianfrancesco, F. D., Rajagopalan, K., Sajatovic, M. & Wang, R. H. (2006). Treatment adherence among patients with schizophrenia treated with atypical and typical antipsychotics. *Psychiatry Res*, 144(2-3), 177-89.
- Glick, I. D., Clarkin, J. F., Spencer, J. H. Jr., Haas, G. L., Lewis, A. B., Peyser, J., et al. (1985). A controlled evaluation of inpatient family intervention. I. Preliminary results of the six-month follow-up. *Arch Gen Psychiatry*, 42(9), 882-86.
- Gold, P. W. & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7(3), 254-75.
- Gonzalez-Pinto, A., Gonzalez, C., Enjuto, S., Fernandez de Corres, B., Lopez, P., Palomo, J., et al. (2004). Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: an update. *Acta Psychiatr Scand*, 109, 83-90.
- Goodwin, F. K. & Jamison, K. R. (1990). *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.
- Goodwin, G. M. & Young, A. H. (2003). The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J Psychopharmacol*, 17(4 Suppl), 3-6.
- Greil, W. (2006). *Akut- und Langzeitbehandlung. Was sagen die Leitlinien?* Vortrag an der 3. Jahrestagung der SGBS (Schweizerische Gesellschaft für bipolare Störungen), Zürich.
- Greil, W., Sassim, N. & Ströbel-Sassim, C. (1996). *Die manisch-depressive Krankheit: Therapie mit Carbamazepin. Für Betroffene, Angehörige und Therapeuten*. Stuttgart: Thieme.
- Grilo, C. M., Levy, K. N., Becker, D. F., Edell, W. S. & McGlashan, T. H. (1996). Comorbidity of DSM-III-R axis I and II disorders among female inpatients with eating disorders. *Psychiatr Serv*, 47(4), 426-29.
- Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G., Bowden, C., Baldwin, D., Licht, R., et al. (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 3(3), 115-24.
- Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G., Bowden, C. & Moller, H. J. (2004). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry*, 5(3), 120-35.
- Grunze, H., Rohde, A. & Marneros, A. (2004). Biologische Grundlagen. In A. Marneros (Hrsg), *Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen* (S. 387-401). Stuttgart: Thieme.

- Grunze, H., Walden, J., Dittmann, S., Berger, M., Bergmann, A., Bräunig, P., et al. (2002). Psychopharmakotherapie bipolarer affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt*, 73(1), 4-17.
- Guille, C., Sachs, G. S. & Ghaemi, S. N. (2000). A naturalistic comparison of clozapine, risperidone, and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 61(9), 638-42.
- Gupta, A., Gupta, R., Sarna, M., Rastogi, S. & Gupta, V. P. (2003). Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diab Res Clin Pract*, 61, 69-76.
- Haffner, S. & Cassels, H. B. (2003). Metabolic syndrome - a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5, 359-370.
- Halmi, K. A., Eckert, E., Marchi, P., Sampugnaro, V., Apple, R. & Cohen, J. (1991). Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*, 48(8), 712-18.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI) - Testhandbuch*. Bern: Huber.
- Hautzinger, M. & Meyer, T. D. (2007). Psychotherapie bei bipolaren affektiven Störungen. Ein systematischer Überblick kontrollierter Interventionsstudien. *Nervenarzt*, 11, 1248-60.
- Henry, C. (2002). Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci*, 27(2), 104-07.
- Herold, G. (2004). *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.
- Herzog, D. B., Keller, M. B., Sacks, N. R., Yeh, C. J. & Lavori, P. W. (1992). Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(5), 810-18.
- Hinze-Selch, D., Schuld, A., Kraus, T., Kuhn, M., Uhr, M., Haack, M., et al. (2000). Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: A longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology*, 23(1), 13-19.
- Hirschfeld R. M. A. (2006). *How Guidelines Influence the Treatment of Bipolar Depression*. Proceeding of the APA Annual Meeting: Emerging Evidence in the Treatment of Bipolar Depression. Toronto.
- Hirschfeld, R. M. A. (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 159(4 Suppl), 1-50.
- Hirschfeld, R. M. A., Williams, J. B. W., Sitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. E., et al. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the mood disorder questionnaire. *Am J Psychiatry*, 157, 1873-75.
- Hirshfeld-Becker, D., Gould, R., Reilly-Harrington, N., Cosgrove, F., Fredman, S. & Sachs, G. (1999). Short-term adjunctive cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 1(Suppl 1), 35.
- Honig, A., Hofman, A., Rozendaal, N. & Dingemans, P. (1997). Psycho-education in bipolar disorder: effect on expressed emotion. *Psychiatry Res*, 72(1), 17-22.

- Hoppichler, F. (2004). Das metabolische Syndrom: Epidemiologie und Diagnose. *Acta Med Austriaca*, 31(4), 130-32.
- Horsten, M., Wamala, S. P., Vingerhoets, A. & Orth-Gomer, K. (1997). Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosom Med*, 59(5), 521-28.
- Hudson, J. I., Pope, H. G. Jr., Jonas, J. M. & Yurgelun-Todd, D. (1983). Phenomenologic relationship of eating disorders to major affective disorder. *Psychiatry Res*, 9(4), 345-54.
- Hudson, J. I., Pope, H. G. Jr., Jonas, J. M., Yurgelun-Todd, D. & Frankenburg, F. R. (1987). A controlled family history study of bulimia. *Psychol Med*, 17(4), 883-90.
- Hudson, J. I., Pope, H. G. Jr., Wurtman, J., Yurgelun-Todd, D., Mark, S. & Rosenthal, N. E. (1988). Bulimia in obese individuals. Relationship to normal-weight bulimia. *J Nerv Ment Dis*, 176(3), 144-52.
- Hudson, J. I., Pope, H. G. Jr., Yurgelun-Todd, D., Jonas, J. M. & Frankenburg, F. R. (1987). A controlled study of lifetime prevalence of affective and other psychiatric disorders in bulimic outpatients. *Am J Psychiatry*, 144(10), 1283-87.
- Ivarsson, T., Rastam, M., Wentz, E., Gillberg, I. C. & Gillberg, C. (2000). Depressive disorders in teenage-onset anorexia nervosa: a controlled longitudinal, partly community-based study. *Compr Psychiatry*, 41(5), 398-403.
- Iwasaki, Y., Matsunaga, H., Kiriike, N., Tanaka, H. & Matsui, T. (2000). Comorbidity of axis I disorders among eating-disordered subjects in Japan. *Compr Psychiatry*, 41(6), 454-60.
- Jamison, K. R. & Akiskal, H. S. (1983). Medication compliance in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 6(1), 175-92.
- Jamison, K. R., Gerner, R. H. & Goodwin, F. K. (1979). Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance. *Arch Gen Psychiatry*, 36(8 Spec No), 866-69.
- Jelly, R. & Elmer, O. (2005). *HOPE - Handlungsorientierte Psychoedukation bei Bipolaren Störungen. Ein Gruppentherapieprogramm zur Krankheitsbewältigung.1 CD ROM*. Tübingen: DGVT-Verlag.
- Johnson, S. L. & Roberts, J. E. (1995). Life events and bipolar disorder: implications from biological theories. *Psychol Bull*, 117(3), 434-49.
- Jones, B., Basson, B. R., Walker, D. J., Crawford, A. M. & Kinon, B. J. (2001). Weight change and atypical antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 2), 41-44.
- Judd, L. L. & Akiskal, H. S. (2000). Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry*, 33, 3-7.

- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., et al. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60(3), 261-69.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., et al. (2005). Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 62(12), 1322-30.
- Kaspar, H. (2000). *Ernährungsmedizin und Diätetik, 9. Auflage*. München: Urban & Fischer.
- Kahl, K. G., Bester, M., Greggersen, W., Rudolf, S., Dibbelt, L., Stoeckelhuber, B. M., et al. (2005). Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med*, 67(3), 407-12.
- Kalarchian, M. A., Marcus, M. D., Levine, M. D., Haas, G. L., Greeno, C. G., Weissfeld, L. A., et al. (2005). Behavioral treatment of obesity in patients taking antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 66(8), 1058-63.
- Kazes, M., Danion, J. M., Grange, D., Pradignac, A., Simon, C., Burrus-Mehl, F., et al. (1994). Eating behaviour and depression before and after antidepressant treatment: a prospective, naturalistic study. *J Affect Disord*, 30(3), 193-207.
- Keck, P. E. Jr., Calabrese, J. R., McQuade, R. D., Carson, W. H., Carlson, B. X., Rollin, L. M., et al. (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 67(4), 626-37.
- Keck, P. E. Jr., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., Bourne, M. L. & West, S. A. (1997). Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull*, 33(1), 87-91.
- Keck, P. E. Jr., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., Stanton, S. P., Kizer, D. L., Balistreri, T. M., et al. (1996). Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. *J Clin Psychiatry*, 57(7), 292-97.
- Keck, P. E. Jr., Perlis, R. H., Otto, M. W., Carpenter, D., Ross, R. & Docherty, J. P. (2004). The Expert Consensus Guideline Series treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med Special Report*, 1-120.
- Keck, P. E. Jr., Pope, H. G. Jr., Hudson, J. I., McElroy, S. L., Yurgelun-Todd, D. & Hundert, E. M. (1990). A controlled study of phenomenology and family history in outpatients with bulimia nervosa. *Compr Psychiatry*, 31(4), 275-83.
- Kemmer, F. W. (2004). Körperliche Bewegung und Sport in der Behandlung des Diabetes mellitus. In W. Waldhäusl, F. A. Gries & W. A. Scherbaum (Hrsg.), *Diabetes in der Praxis. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage* (S. 171-182). Berlin: Springer.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 593-602.

- Kessler, R. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M. & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*, 27(5), 1079-89.
- Ketter, T. A., Kalali, A. H. & Weisler, R. H. (2004). A 6-month, multicenter, open-label evaluation of beaded, extended-release carbamazepine capsule monotherapy in bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*, 65(5), 668-73.
- Khazaal, Y., Fresard, E., Rabia, S., Chatton, A., Rothen, S., Pomini, V., et al. (2007). Cognitive behavioural therapy for weight gain associated with antipsychotic drugs. *Schizophr Res*, 91(1-3), 169-77.
- Kinder, L. S., Carnethon, M. R., Palaniappan, L. P., King, A. C. & Fortmann, S. P. (2004). Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosomatic Medicine*, 66, 316-22.
- Kinon, B. J., Basson, B. R., Gilmore, J. A. & Tollefson, G. D. (2001). Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 62(2), 92-100.
- Kleindienst, N. & Greil, W. (2004). Are illness concepts a powerful predictor of adherence to prophylactic treatment in bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*, 65(7), 966-74.
- Klerman, G. L. (1981). The spectrum of mania. *Compr Psychiatry*, 22, 11-20.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., et al. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403.
- Koletzko, B. & von Kries, R. (2001). Are there long term protective effects of breast feeding against later obesity? *Nutr Health*, 15(3-4), 225-36.
- Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Kuhn, M., Uhr, M., et al. (1999). Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, 156(2), 312-14.
- Krüger, S., Bräunig, P. & Shugar, G. (1997). *Manie-Selbstbeurteilungsskala - Deutsche Bearbeitung des Self-Report Manie Inventory (SRMI)*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Krüger, S., Shugar, G. & Cooke, R. G. (1996). Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord*, 19(1), 45-52.
- Kwon, J. S., Choi, J. S., Bahk, W. M., Yoon Kim, C., Hyung Kim, C., Chul Shin, Y., et al. (2006). Weight management program for treatment-emergent weight gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A 12-week randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 67(4), 547-53.
- Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., Salonen, J. T. & Lakka, T. A. (2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 156(11), 1070-77.

- Lam D. H., Bright, J., Jones, S., Hayward, P., Schuck, N., Chrisholm, D. & Sham, P. (2000). Cognitive therapy for bipolar illness – a pilot study of relapse prevention. *Cognit Ther Res*, 24, 503-20.
- Lam, D. H., Hayward, P., Watkins, E. R., Wright, K. & Sham, P. (2005). Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *Am j Psychiatry*, 162, 324-29.
- Lam, D., Jones, S., Hayward, P. & Bright, J. (1999). *Cognitive therapy for bipolar disorder. A therapist's guide to concepts, methods and practice*. Chichester: Wiley.
- Lam, D. H., McCrone, P., Wright, K. & Kerr, N. (2005). Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *British Journal of Psychiatry*, 186, 500-06.
- Lam, D. H., Watkins, E. R., Hayward, P., Bright, J., Wright, K., Kerr, N., et al. (2003). A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder. Outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 145-52.
- Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., Keck, P. E. Jr., McElroy, S. L., et al. (2003). Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network. *J Clin Psychiatry*, 64, 506-15.
- Leverich, G. S., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E. Jr., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., et al. (2002). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry*, 51(4), 288-97.
- Lewinsohn, P. M., Seeley, J. R. & Klein, D. N. (2003). Bipolar disorders during adolescence. *Acta Psychiatr Scand*, 418 (Suppl), 47-50.
- Lewinsohn, P. M., Shankman, S. A., Gau, J. M. & Klein, D. N. (2004). The prevalence and comorbidity of subthreshold psychiatric conditions. *Psychol Med*, 34(4), 613-22.
- Lewinsohn, P. M., Striegel-Moore, R. H. & Seeley, J. R. (2000). Epidemiology and natural course of eating disorders in young women from adolescence to young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(10), 1284-92.
- Lilenfeld, L. R., Kaye, W. H., Greeno, C. G., Merikangas, K. R., Plotnicov, K., Pollice, C., et al. (1997). Psychiatric disorders in women with bulimia nervosa and their first-degree relatives: effects of comorbid substance dependence. *Int J Eat Disord*, 22(3), 253-64.
- Lilenfeld, L. R., Kaye, W. H., Greeno, C. G., Merikangas, K. R., Plotnicov, K., Pollice, C., et al. (1998). A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*, 55(7), 603-10.
- Lingam, R. & Scott, J. (2002). Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 105(3), 164-72.

- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R.A. & Hirschfeld, R. M. (1994). The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 31, 281-94.
- Littrell, K. H., Hilligoss, N. M., Kirshner, C. D., Petty, R. G. & Johnson, C. G. (2003). The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J Nurs Scholarsh*, 35(3), 237-41.
- MacQueen, G. M., Young, L. T. & Joffe, R. T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 103(3), 163-70.
- Marneros, A. (2004). *Das neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen*. Stuttgart: Thieme.
- Marneros, A., Deister, A. & Rohde, A. (1991). *Affektive, schizoaffektive und schizophrene Psycho- sen. Eine vergleichende Langzeitstudie*. Berlin: Springer.
- Martin, A., Landau, J., Leebens, P., Ulizio, K., Cicchetti, D., Scahill, L., et al. (2000). Risperidone-associated weight gain in children and adolescents: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 10(4), 259-68.
- Mauri, M., Castrogiovanni, S., Simoncini, M., Iovieno, N., Miniati, M., Rossi, A., et al. (2006). Effects of an educational intervention on weight gain in patients treated with antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*, 26(5), 462-66.
- Mauri, M., Simoncini, M., Castrogiovanni, S., Iovieno, N., Cecconi, D., Dell'Agnello, G., et al. (2008). A psychoeducational program for weight loss in patients who have experienced weight gain during antipsychotic treatment with olanzapine. *Pharmacopsychiatry*, 41(1), 17-23.
- McElroy, S. L. (2004). Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 65(Suppl 15), 35-44.
- McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Suppes, T., Keck, P. E. Jr., Frye, M. A., Denicoff, K. D., et al. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 158(3), 420-26.
- McElroy, S. L., Arnold, L. M., Shapira, N. A., Keck, P. E. Jr., Rosenthal, N. R., Karim, M. R., et al. (2003). Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 160(2), 255-61.
- McElroy, S. L., Freeman, M. P. & Akiskal, H. S. (2000). The mixed bipolar disorder. In A. Marneros & J. Angst (Eds.), *Bipolar disorders. 100 years after manic depressive insanity*. Dordrecht: Kluwer academic Publishers.
- McElroy, S. L., Frye, M. A., Altshuler, L. L., Suppes, T., Helleman, G., Black, D., et al. (2007). A 24-week, randomized, controlled trial of adjunctive sibutramine versus topiramate in the treatment of weight gain in overweight or obese patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 9(4), 426-34.
- McElroy, S. L., Frye, M. A., Suppes, T., Dhavale, D., Keck, P. E. Jr., Leverich, G. S., et al. (2002). Corre-

- lates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 63(3), 207-13.
- McElroy, S. L. & Keck, P. E. Jr. (2000). Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol Psychiatry*, 48(6), 539-57.
- McElroy, S. L., Kotwal, R., Keck, P. E. Jr. & Akiskal, H. S. (2005). Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord*, 86(2-3), 107-27.
- McElroy, S. L., Kotwal, R., Malhotra, S., Nelson, E. B., Keck, P. E. & Nemeroff, C. B. (2004). Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry*, 65(5), 634-51.
- McElroy, S. L., Strakowski, S. M., Keck, P. E. Jr., Tugrul, K. L., West, S. A. & Lonczak, H. S. (1995). Differences and similarities in mixed and pure mania. *Compr Psychiatry*, 36(3), 187-94.
- McIntyre, R. S., Mancini, D. A., Basile, V. S., Srinivasan, J. & Kennedy, S. H. (2003). Antipsychotic-induced weight gain: bipolar disorder and leptin. *J Clin Psychopharmacol*, 23(4), 323-27.
- McIntyre, R. S., McElroy, S. L., Konarski, J. Z., Soczynska, J. K., Bottas, A., Castel, S., et al. (2007). Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry*, 68(9), 1352-57.
- McKibbin, C. L., Patterson, T. L., Norman, G., Patrick, K., Jin, H., Roesch, S., et al. (2006). A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Schizophr Res*, 86(1-3), 36-44.
- Meigs, J. B., Wilson, P. W., Nathan, D. M., D'Agostino, R. B. S., Williams, K. & Haffner, S. M. (2003). Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*, 52(8), 2160-67.
- Meltzer, H. Y. (2001). Putting metabolic side effects into perspective: risks versus benefits of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 27), 35-9.
- Menza, M., Vreeland, B., Minsky, S., Gara, M., Radler, D. R. & Sakowitz, M. (2004). Managing atypical antipsychotic-associated weight gain: 12-month data on a multimodal weight control program. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 471-77.
- Meyer, T. D. & Hautzinger, M. (2005). Cognitive behavior therapy and supportive therapy for bipolar disorders - 3 month follow-up from a randomized controlled trial. *Paper presented at the 6th International Conference on bipolar disorders*. Pittsburgh, USA.
- Meyer, T. D. & Hautzinger, M. (2004). *Manisch-depressive Störungen. Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual. Mit CD-ROM*. Weinheim: Beltz.
- Miklowitz, D. J. (2006). A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 67(suppl 11), 28-33.

- Miklowitz, D. J., Frank, E. & George, E. L. (1996). New psychosocial treatments for the outpatient management of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull*, 32(4), 613-21.
- Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simeneau, T. L. & Suddath, R. L. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 904-12.
- Miklowitz, D. J. & Goldstein, M. J. (1997). *Bipolar disorder. A family focused treatment approach*. New York: Guilford Press.
- Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., Reilly-Harrington, N. A., Kogan, J. N., Sachs, G. S., et al. (2007). Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar Depression: Results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 164, 1340-47.
- Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Frank, E., Reilly-Harrington, N. A., Wisniewski, S. R., Kogan, J. N., et al. (2007). Psychological Treatments for bipolar depression. A randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry*, 64, 419-27.
- Miklowitz, D. J., Richards, J. A., George, E. L., Frank, E., Suddath, R. L., Powell, K. B., et al. (2003). Integrated family and individual therapy for bipolar disorder: results of a treatment development study. *J Clin Psychiatry*, 64(2), 182-91.
- Miklowitz, D. J., Simeneau, T. L., George, E. L., Richards, J. A., Kalbag, A., Sachs-Ericsson, N., et al. (2000). Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biol psychiatry*, 48, 582-92.
- Miller, I. W., Solomon, D. A., Ryan, C. E. & Keitner GI. (2004). Does adjunctive family therapy enhance recovery from bipolar I mood episodes? *Journal of Affective disorders*, 82, 431-36.
- Mitchell, P., Mathi, G., Redwood, B. & Ball, J. (2004). Royal Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 38, 280-305.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., et al. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 289(1), 76-79.
- Molarius, A. (2003). The contribution of lifestyle factors to socioeconomic differences in obesity in men and women—a population-based study in Sweden. *Eur J Epidemiol*, 18(3), 227-34.
- Molarius, A., Seidell, J. C., Sans, S., Tuomilehto, J. & Kuulasmaa, K. (2000). Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health*, 90(8), 1260-68.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1996). MADRS – Montgomery Asberg Depression Scale. In C. I. P. Scalearum (Hrsg.), *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen Belz Test GmbH.
- NCEP ATP III (2001). Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*, 285(19), 2486-97.

- Newcomer, J. W. (2007). Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*, 68(Suppl 4), 8-13.
- Newman, C., Leahy, R., Beck, A., Reilly-Harrington, N. & Gylulai, L. (2002). *Bipolar Disorder: A cognitive approach*. Washington: American Psychological Association.
- O'Connell, R. A., Mayo, J. A., Eng, L. K., Jones, J. S. & Gabel, R. H. (1985). Social support and long-term lithium outcome. *Br J Psychiatry*, 147, 272-75.
- O'Connell, R. A., Mayo, J. A., Flatow, L., Cuthbertson, B. & O'Brien, B. E. (1991). Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry*, 159, 123-29.
- O'Keefe, C. D., Noordsy, D. L., Liss, T. B. & Weiss, H. (2003). Reversal of antipsychotic-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*, 64(8), 907-12.
- Onat, A., Ceyhan, K., Basar, O., Erer, B., Toprak, S. & Sansoy, V. (2002). Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*, 165(2), 285-92.
- Paykel, E. S., Mueller, P. S. & De la Vergne, P. M. (1973). Amitriptyline, weight gain and carbohydrate craving: a side effect. *Br J Psychiatry*, 123(576), 501-07.
- Pendlebury, J., Bushe, C. J., Wildgust, H. J. & Holt, R. I. (2007). Long-term maintenance of weight loss in patients with severe mental illness through a behavioural treatment programme in the UK. *Acta Psychiatr Scand*, 115(4), 286-94.
- Perlis, R. H., Baker, R. W., Zarate, C. A. J., Brown, E. B., Schuh, L. M., Jamal, H. H., et al. (2006). Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*, 67(11), 1747-53.
- Perry, A., Tarrier, N., Morris, R., McCarty, E. & Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ*, 318, 149-53.
- Perugi, G., Toni, C., Benedetti, A., Simonetti, B., Simoncini, M., Torti, C., et al. (1998). Delineating a putative phobic-anxious temperament in 126 panic-agoraphobic patients: toward a rapprochement of European und US views. *J Affect Disord*, 47, 11-23.
- Philibert, R., Caspers, K., Langbehn, D., Troughton, E. P., Yucuis, R., Sandhu, H. K., et al. (2002). The association of a HOPA polymorphism with major depression and phobia. *Compr Psychiatry*, 43(5), 404-10.
- Pickering, R. P., Grant, B. F., Chou, S. P. & Compton, W. M. (2007). Are overweight, obesity, and extreme obesity associated with psychopathology? Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*, 68(7), 998-1009.
- Pini, S., Dell'Osso, L., Mastrocinque, C., Marcacci, G., Papasogli, A., Vignoli, S., et al. (1999). Axis I comorbidity in bipolar disorder with psychotic features. *Br J Psychiatry*, 175, 467-71.
- Piran, N., Kennedy, S., Garfinkel, P. E. & Owens, M. (1985). Affective disturbance in eating disorders. *J Nerv Ment Dis*, 173(7), 395-400.

- Plansky, K. & Heilitzer, F. (1959). Weight changes in relation to the characteristics of patients on chlorpromazine. *J Clin Exp Psychopathol*, 20(1), 53-57.
- Poulin, M. J., Chaput, J. P., Simard, V., Vincent, P., Bernier, J., Gauthier, Y., et al. (2007). Management of antipsychotic-induced weight gain: prospective naturalistic study of the effectiveness of a supervised exercise programme. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(12), 980-89.
- Powers, P. S., Coovert, D. L., Brightwell, D. R. & Stevens, B. A. (1988). Other psychiatric disorders among bulimic patients. *Compr Psychiatry*, 29(5), 503-08.
- Prentice, A. M. & Jebb, S. A. (1995). Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ*, 311(7002), 437-39.
- Pudel, V. (2003). *Adipositas*. Göttingen: Hogrefe.
- Pudel, V. & Westenhöfer, J. (1998). *Fragebogen zum Essverhalten (FEV)*. Göttingen: Hogrefe.
- Rand, C. S. & Macgregor, A. M. (1990). Morbidly obese patients' perceptions of social discrimination before and after surgery for obesity. *South Med J*, 83(12), 1390-95.
- Rand, C. S. & Macgregor, A. M. (1991). Successful weight loss following obesity surgery and the perceived liability of morbid obesity. *Int J Obes*, 15(9), 577-79.
- Rasgon, N. L., Kenna, H. A., Wong, M. L., Whybrow, P. C. & Bauer, M. (2007). Hypothalamic-pituitary-end organ function in women with bipolar depression. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 279-86.
- Rasgon, N. L., Rao, R. C., Hwang, S., Altshuler, L. L., Elman, S., Zuckerbrow-Miller, J., et al. (2003). Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord*, 74(3), 299-304.
- Rea, M. M., Tompson, M. C., Miklowitz, D. J., Goldstein, M. J., Hwang, S. & Mintz, J. (2003). Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71(3), 482-92.
- Regenold, W. T., Thapar, R. K., Marano, C., Gavirneni, S. & Kondapavuluru, P. V. (2002). Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord*, 70(1), 19-26.
- Resnick, H. E. (2002). Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care*, 25(7), 1246-47.
- Revicki, D. A., Paramore, L. C., Sommerville, K. W., Swann, A. C. & Zajecka, J. M. (2003). Divalproex sodium versus olanzapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder: health-related quality of life and medical cost outcome. *J Clin Psychiatry*, 64(3), 288-94.
- Rockhill, B., Willett, W. C., Manson, J. E., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Hunter, D. J., et al. (2001). Physical activity and mortality: a prospective study among women. *Am J Public Health*, 91(4), 578-83.
- Rotatori, A. F., Fox, R. & Wicks, A. (1980). Weight loss with psychiatric residents in a behavioral self control program. *Psychol Rep*, 46(2), 483-86.

- Rubin, R. T., Rhodes, M. E. & Czambel, R. K. (2002). Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res*, 113(3), 255-68.
- Rybakowski, J. K. & Twardowska, K. (1999). The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res*, 33(5), 363-70.
- Saely, C. H., Koch, L., Schmid, F., Marte, T., Aczel, S., Langer, P., et al. (2006). Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care*, 29(4), 901-07.
- Salloum, I. M., Cornelius, J. R., Daley, D. C., Kirisci, L., Himmelhoch, J. M. & Thase, M. E. (2005). Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 62(1), 37-45.
- Saß, H., Wittchen, H. U. & Zaudig, M. (2003). *Diagnostische Kriterien (DSM-IV-TR)*. Göttingen: Hogrefe.
- Sattar, N., Gaw, A., Scherbakova, O., Ford, I., O'Reilly, D. S., Haffner, S. M., et al. (2003). Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 108(4), 414-19.
- Schaub, B., Bernhard, B. & Gauck, L. (2004). *Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen. Ein Therapiemanual*. Göttingen: Hogrefe.
- Schmitz, J. M., Averill, P., Sayre, S., McCleary, P., Moeller, F. G. & Swann, A. (2002). Cognitive-behavioral treatment of bipolar disorder and substance abuse: a preliminary randomized study. *Addict Disord Their Treatment*, 1, 17-24.
- Schuckit, M. A., Tipp, J. E., Anthenelli, R. M., Bucholz, K. K., Hesselbrock, V. M. & Nurnberger, J. I. Jr. (1996). Anorexia nervosa and bulimia nervosa in alcohol-dependent men and women and their relatives. *Am J Psychiatry*, 153(1), 74-82.
- Schwartz, T. L., Nihalani, N., Jindal, S., Virk, S. & Jones, N. (2004). Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev*, 5(2), 115-21.
- Scocco, P., Longo, R. & Caon, F. (2006). Weight change in treatment with olanzapine and a psychoeducational approach. *Eat Behav*, 7(2), 115-24.
- Scott, J., Colom, F. & Vieta, E. (2007). A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 123-29.
- Scott, J., Garland, A. & Moorhead, S. (2001). A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. *Psychological Medicine*, 31, 459-67.
- Scott, J. & Pope, M. (2002a). Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry*, 63(5), 384-90.

- Scott, J. & Pope, M. (2002b). Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry*, 159(11), 1927-29.
- Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., et al. (2006). Cognitive-behavioral therapy for severe and recurrent bipolar disorders. *British Journal of Psychiatry*, 188, 313-20.
- Seidell, J. C. (2005). Epidemiology of obesity. *Semin Vasc Med*, 5(1), 3-14.
- Shah, A., Shen, N. & El-Mallakh, R. S. (2006). Weight gain occurs after onset of bipolar illness in overweight bipolar patients. *Ann Clin Psychiatry*, 18(4), 239-41.
- Shah, M., Hannan, P. J. & Jeffery, R. W. (1991). Secular trend in body mass index in the adult population of three communities from the upper mid-western part of the USA: the Minnesota Heart Health Program. *Int J Obes*, 15(8), 499-503.
- Shakir, S. A., Volkmar, F. R., Bacon, S. & Pfefferbaum, A. (1979). Group psychotherapy as an adjunct to lithium maintenance. *Am J Psychiatry*, 136(4A), 455-56.
- Shaw, E. (1986). Lithium noncompliance. *Psychiatric Annals*, 16, 583-87.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22-33.
- Simon, G. E., Ludman, E. J., Bauer, M. S., Unützer, J. & Operskalski, B. (2006). Long-term effectivity and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 500-08.
- Simon, G. E., Ludman, E. J., Unützer, J., Bauer, M. S., Operskalski, B. & Rutter, C. (2005). Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 35, 13-24.
- Simon-Vermot, I. & Keller, U. (2000). Folgen und Komplikationen der Adipositas. *Ther Umschau*, 57(8), 493-97.
- Simpson, S. G., al-Mufti, R., Andersen, A. E. & DePaulo, J. R. Jr. (1992). Bipolar II affective disorder in eating disorder inpatients. *J Nerv Ment Dis*, 180(11), 719-22.
- Specker, S., de Zwaan, M., Raymond, N. & Mitchell, J. (1994). Psychopathology in subgroups of obese women with and without binge eating disorder. *Compr Psychiatry*, 35(3), 185-90.
- Stefos, G., Bauwens, F., Staner, L., Pardoën, D. & Mendlewicz, J. (1996). Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: a 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 93(6), 420-26.
- Stern, S. L., Dixon, K. N., Nemzer, E., Lake, M. D., Sansone, R. A., Smeltzer, D. J., et al. (1984). Affective disorder in the families of women with normal weight bulimia. *Am J Psychiatry*, 141(10), 1224-27.
- Stevens, J., Cai, J., Pamuk, E. R., Williamson, D. F., Thun, M. J. & Wood, J. L. (1998). The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*, 338(1), 1-7.

- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Fleck, D. E. & Arndt, S. (2000). The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 15, 48(6), 477-85.
- Strakowski, S. M., Tohen, M., Stoll, A. L., Faedda, G. L. & Goodwin, D. C. (1992). Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psychiatry*, 149(4), 554-56.
- Strakowski, S. M., Tohen, M., Stoll, A. L., Faedda, G. L., Mayer, P. V., Kolbrener, M. L., et al. (1993). Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry*, 150(5), 752-57.
- Stunkard, A. J., Fernstrom, M. H., Price, A., Frank, E. & Kupfer, D. J. (1990). Direction of weight change in recurrent depression. Consistency across episodes. *Arch Gen Psychiatry*, 47(9), 857-60.
- Suppes, T., Kelly, D. I. & Perla, J. (2005). Challenges in the management of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*, 66(suppl 5), 11-16.
- Suppes, T., Dennehy, E. B., Hirschfeld, R. M., Altshuler, L. L., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., et al. (2005). The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(7), 870-86.
- Suter, P. M. & Vetter, W. (2000). Die Adipositas-Sprechstunde. *Ther Umsch*, 57(8), 498-503.
- Swann, A. C. (2005). Long-term treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 66(Suppl 1), 7-12.
- Taylor, D. M. & McAskill, R. (2000). Atypical antipsychotics and weight gain--a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*, 101(6), 416-32.
- Telch, C. F. & Stice, E. (1998). Psychiatric comorbidity in women with binge eating disorder: prevalence rates from a non-treatment-seeking sample. *J Consult Clin Psychol*, 66(5), 768-76.
- Thakore, J. H., Richards, P. J., Reznick, R. H., Martin, A. & Dinan, T. G. (1997). Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry*, 41(11), 1140-42.
- Theisen, F. M., Cichon, S., Linden, A., Martin, M., Remschmidt, H. & Hebebrand, J. (2001). Clozapine and weight gain. *Am J Psychiatry*, 158(5), 816.
- Theisen, F. M., Linden, A., Geller, F., Schafer, H., Martin, M., Remschmidt, H., et al. (2001). Prevalence of obesity in adolescent and young adult patients with and without schizophrenia and in relationship to antipsychotic medication. *J Psychiatr Res*, 35(6), 339-45.
- Tohen, M., Chengappa, K. N., Suppes, T., Baker, R. W., Zarate, C. A., Bowden, C. L., et al. (2004). Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry*, 184, 337-45.
- Tohen, M., Chengappa, K. N., Suppes, T., Zarate, C. A. J., Calabrese, J. R., Bowden, C. L., et al. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*, 59(1), 62-69.

- Tohen, M., Goldberg, J. F., Gonzalez-Pinto Arrillaga, A. M., Azorin, J. M., Vieta, E., Hardy-Bayle, M. C., et al. (2003). A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1218-26.
- Tohen, M., Greil, W., Calabrese, J. R., Sachs, G. S., Yatham, L. N., Oerlinghausen, B. M., et al. (2005). Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*, 162(7), 1281-90.
- Tohen, M., Jacobs, T. G., Grundy, S. L., McElroy, S. L., Banov, M. C., Janicak, P. G., et al. (2000). Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 57(9), 841-49.
- Tohen, M., Ketter, T. A., Zarate, C. A., Suppes, T., Frye, M., Altshuler, L., et al. (2003). Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*, 160(7), 1263-71.
- Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T. A., Sachs, G., Bowden, C., et al. (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(11), 1079-88.
- Toner, B. B., Garfinkel, P. E. & Garner, D. M. (1988). Affective and anxiety disorders in the long-term follow-up of anorexia nervosa. *Int J Psychiatry Med*, 18(4), 357-64.
- Torrent, C., Amann, B., Sanchez-Moreno, J., Colom, F., Reinares, M., Comes, M., et al. (2008). Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*, 118(1), 4-18.
- van Gent, E. M., Vida, S. L. & Zwart, F. M. (1988). Group therapy in addition to lithium therapy in patients with bipolar disorders. *Acta Psychiatr Belg*, 88(5-6), 405-18.
- van Gent, E. M. & Zwart, F. M. (1993). Ultra-short versus short group therapy in addition to lithium. *Patient Educat Counseling*, 21, 135-41.
- Vieta, E. (2005). The treatment of mixed states and risk of switching to depression. *European Psychiatry*, 20, 96-100.
- Vieta, E., Bourin, M., Sanchez, R., Marcus, R., Stock, E., McQuade, R., et al. (2005). Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry*, 187, 235-42.
- Vieta, F. & Colom, E. (2004). Psychological interventions in bipolar disorder: from wishful thinking to an evidence-based approach. *Acta Psychiatr Scand*, 110(Suppl 422), 34-38.
- Vieta, E., Colom, F., Corbella, B., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Benabarre, A., et al. (2001). Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*, 3(5), 253-58.
- Vieta, E., Goikolea, J. M., Olivares, J. M., Gonzalez-Pinto, A., Rodriguez, A., Colom, F., et al. (2003). 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. *J Clin Psychiatry*, 64(7), 834-39.

- Vieta, E., Ros, S., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Popova, E., Comes, M., et al. (2005). An open-label study of amisulpride in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry*, 66(5), 575-78.
- Vieta, E., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Colom, F., Martinez-Aran, A., Benabarre, A., et al. (2004). Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 24(4), 374-78.
- Villegas, R., Perry, I. J., Creagh, D., Hinchion, R. & O'Halloran, D. (2003). Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women. *Diabetes Care*, 26(11), 3198-99.
- Visscher, T. L., Kromhout, D. & Seidell, J. C. (2002). Long-term and recent time trends in the prevalence of obesity among Dutch men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(9), 1218-24.
- Vreeland, B. (2007). Bridging the gap between mental and physical health: a multidisciplinary approach. *J Clin Psychiatry*, 68(Suppl 4), 26-33.
- Vreeland, B., Minsky, S., Menza, M., Rigassio Radler, D., Roemheld-Hamm, B. & Stern, R. (2003). A program for managing weight gain associated with atypical antipsychotics. *Psychiatr Serv*, 54(8), 1155-57.
- Wagner, K. D., Kowatch, R. A., Emslie, G. J., Findling, R. L., Wilens, T. E., McCague, K., et al. (2006). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 163(7), 1179-86.
- Wagner, P., & Bräunig, P. (2004). *Psychoedukation bei bipolaren Störungen. EinTherapiemanual für Gruppen*. Stuttgart: Thieme.
- Walden, J., & Grunze, H. (2003). *Bipolare affektive Störungen: Ursachen und Behandlungen* (3. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Walsh, B. T., Roose, S. P., Glassman, A. H., Gladis, M. & Sadik, C. (1985). Bulimia and depression. *Psychosom Med*, 47(2), 123-31.
- Wang, P. W., Santosa, C., Schumacher, M., Winsberg, M. E., Strong, C. & Ketter, T. A. (2002). Gabapentin augmentation therapy in bipolar depression. *Bipolar Disord*, 4(5), 296-301.
- Weber-Hamann, B., Hentschel, F., Kniest, A., Deuschle, M., Colla, M., Lederbogen, F., et al. (2002). Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med*, 64(2), 274-77.
- Weber, M. & Wyne, K. (2006). A cognitive/behavioral group intervention for weight loss in patients treated with atypical antipsychotics. *Schizophr Res*, 83(1), 95-101.
- Weiden, P. J. (2007). Switching antipsychotics as a treatment strategy for antipsychotic-induced weight gain and dyslipidemia. *J Clin Psychiatry*, 68(Suppl 4), 34-39.
- Weiden, P. J., Mackell, J. A. & McDonnell, D. D. (2004). Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*, 66(1), 51-57.
- Weisler, R. H., Kalali, A. H. & Ketter, T. A. (2004). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 478-84.

- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Kolodziej, M. E., Greenfield, S. F., Najavits, L. M., Daley, D. C., et al. (2007). A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry*, 164(1), 100-07.
- Weissman, M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, D., Greenwald, S., Hwu, H. G., et al. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276, 293-99.
- Werneke, U., Taylor, D., Sanders, T. A. & Wessely, S. (2003). Behavioural management of antipsychotic-induced weight gain: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 108(4), 252-59.
- Werz, O. (2003). Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus. Pathophysiologie und molekulare Pharmakologie. *Pharmazeutische Zeitung Prisma*, 10(4), 217-28.
- Wildes, J. E., Marcus, M. D. & Fagiolini, A. (2006). Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry*, 67(6), 904-15.
- Willett, W. C., Dietz, W. H. & Colditz, G. A. (1999). Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*, 341(6), 427-34.
- Williamson, D. F., Thompson, T. J., Anda, R. F., Dietz, W. H. & Felitti, V. (2002). Body weight and obesity in adults and self-reported abuse in childhood. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(8), 1075-82.
- Wirshing, D. A., Smith, R. A., Erickson, Z. D., Mena, S. J. & Wirshing, W. C. (2006). A wellness class for inpatients with psychotic disorders. *J Psychiatr Pract*, 12(1), 24-29.
- Wittchen, H. U., Mhlig, S. & Pezawas, L. (2003). Natural course and burden of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6(2), 145-54.
- WHO (1999). *Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. In Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consulting.* Genf: World Health Organization.
- WHO (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action* (On-line). Dokument verfügbar ab 19.08.2008: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html
- WHO Europa (2007). *Nutrition, physical activity and the prevention of obesity* (On-line). Dokument verfügbar am 19.08.2008: http://www.euro.who.int/obesity/conference/20061102_4
- Wu, M. K., Wang, C. K., Bai, Y. M., Huang, C. Y. & Lee, S. D. (2007). Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv*, 58(4), 544-50.
- Wyatt, R. J. & Henter, I. (1995). An economic evaluation of manic-depressive illness-1991. *Soc Psychiatry Psychiatric Epidemiol*, 30, 213-19.
- Yanovski, S. Z., Nelson, J. E., Dubbert, B. K. & Spitzer, R. L. (1993). Association of binge eating disorder and psychiatric comorbidity in obese subjects. *Am J Psychiatry*, 150(10), 1472-79.

- Yatham, L. N., Grossman, F., Augustyns, I., Vieta, E. & Ravindran, A. (2003). Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 182, 141-47.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., O'Donovan, C., Parikh, S., MacQueen, G., McIntyre, R., et al. (2005). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*, 7(Suppl 3), 5-69.
- Yatham, L. N., Kennedy, S. H., O'Donovan, C., Parikh, S. V., MacQueen, G., McIntyre, R. S., et al. (2006). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord*, 8(6), 721-39.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E. & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133, 429-35.
- Zajecka, J. M., Weisler, R., Sachs, G., Swann, A. C., Wozniak, P. & Sommerville, K. W. (2002). A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 63(12), 1148-55.
- Zarate, C. A., & M, T. (1996). Outcome of Mania in Adults. In T. M. Shulman KJ, Kutcher SP (Ed.), *Mood Disorders Accross the Life Span*. New York: Wiley-Liss.
- Zaretsky, A. E., Segal, Z. V. & Gemar, M. (1999). Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. *Can J Psychiatry*, 44, 491-94.
- Zhang, P., Engelgau, M. M., Valdez, R., Cadwell, B., Benjamin, S. M. & Narayan, K. M. (2005). Efficient cutoff points for three screening tests for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes: an economic analysis. *Diabetes Care*, 28(6), 1321-25.
- Zimmerman, M., Chelminski, I., & Posternak, M. A. (2005). Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *Am J Psychiatry*, 162(7), 1370-72.
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86(2), 103-26.